

Compostos bioativos e seus alvos terapêuticos com propriedade Anti-Alzheimer: Uma revisão da literatura

Bioactive compounds and their anti-alzheimer property targets: A literature review

Daniel Castro da Costa ¹, Jaderson Vieira Ferreira ^{2*}, Lenir Cabral Correa ³, Hueldem Ronam Cristo Teixeira ⁴, Lorane Izabel da Silva Hage-Melim ⁵

¹Pharmaceutical and Medicinal Chemistry Laboratory, Federal University of Amapá. Macapá-AP. Brazil. E-mail: dcastro_farm@hotmail.com

²Pharmaceutical and Medicinal Chemistry Laboratory, Federal University of Amapá. Macapá-AP. Brazil. E-mail: jader_stm@hotmail.com

*Autor para correspondência

³Pharmaceutical and Medicinal Chemistry Laboratory, Federal University of Amapá. Macapá-AP. Brazil. E-mail: lekbral@hotmail.com

⁴Pharmaceutical and Medicinal Chemistry Laboratory, Federal University of Amapá. Macapá-AP. Brazil. E-mail: ronamtxr@gmail.com

⁵Pharmaceutical and Medicinal Chemistry Laboratory, Federal University of Amapá. Macapá-AP. Brazil. E-mail: loranehage@gmail.com

Palavras-chave

Alzheimer
Farmacoterapia
Acetilcolinesterase
BACE1
GSK3 β .

A Doença de Alzheimer (DA) provém de um processo neurodegenerativo progressivo de característica multifatorial que acompanha o processo de envelhecimento natural do ser humano. O tratamento farmacoterapêutico, atualmente empregado, consiste, basicamente, em controlar os sintomas, principalmente os relacionados com a função cognitiva, isto é, memória e aprendizado. Devido a sua característica multifatorial, vários alvos começam a despertar o interesse da comunidade científica, no intuito de desenvolver novos candidatos a fármacos, que apresentem melhores parâmetros farmacocinéticos e menor toxicidade. Este artigo tem como objetivo demonstrar, através de uma revisão bibliográfica, diferentes alvos para o tratamento farmacoterapêutico, tais como: acetilcolinesterase (AChE), beta secretase (BACE1) e a glicogênio sintase quinase 3 β ; bem como moléculas que já apresentam comprovada capacidade de interação e inibição com estes alvos, inclusive, as que já estão em fases de testes clínicos. Conclui-se que as pesquisas estão avançando, cada vez mais, em direção ao descobrimento de novos candidatos a fármacos com maior seletividade e que possam trazer uma melhor qualidade de vida aos pacientes portadores de DA.

Keywords

Alzheimer's disease
Pharmacotherapy
Acetylcholinesterase
BACE1
GSK3 β

Alzheimer's disease (AD) comes from a progressive neurodegenerative process of multifactorial characteristic that accompanies the natural aging process of humans. The pharmacotherapeutic treatment currently employed basically consists of controlling symptoms, especially those related to cognitive function, in other words, memory and learning. Due to the multifactorial characteristic of AD, several biological targets are beginning to arouse the interest of the scientific community to develop new drug candidates with better pharmacokinetic parameters and lower toxicity. This article aims to present, through a literature review, different targets for pharmacotherapeutic treatment, such as: acetylcholinesterase (AChE), beta secretase 1 (BACE1) and glycogen synthase kinase 3 β ; as well as molecules that already have proven ability to interact and inhibit with these targets, including those already in clinical trial phases. It is concluded that the researches are progressing increasingly towards the discovery of new drug candidates with greater selectivity and that can bring a better quality of life to patients with AD.

INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) consiste em um processo neurodegenerativo progressivo responsável pela principal causa de demência na população idosa mundial. Como a incidência da doença acompanha o progresso do envelhecimento, isto é, após os 65 anos de idade o risco de desenvolvimento de DA duplica a cada 5 anos, nos países desenvolvidos, o número de casos irá quadruplicar em 2050 (AFSHARI; SADEGHNIA; MOLLAZADEH, 2016).

Os principais sintomas apresentados pelos pacientes

devem-se a desestruturação de neurônios colinérgicos localizados no hipocampo, uma região cerebral localizada no lóbulo temporal relacionada com a memória recente, o que ocasiona a progressiva perda das funções cognitivas. Verifica-se, também, a presença de sintomas relacionados com a função respiratória, a perda do controle voluntário dos esfíncteres bem como, uma má qualidade do sono ocasionado pela modificação do padrão de sono e vigília (LAZZARETTI, 2017).

Os principais achados histopatológicos nos cérebros de pacientes acometidos pela DA são: o acúmulo anormal de um

peptídeo insolúvel denominado beta amiloide ($A\beta$) e os emaranhados neurofibrilares, caracterizados pela aglomeração de fibrilas de proteína Tau hiperfosforilada (MENDIOLA-PRECOMA et al., 2016).

O processo fisiopatológico relacionado a DA é complexo e multifatorial, por este fato existem várias hipóteses que visam a explicação, dentre estas a principal é a hipótese amiloide, a qual procura explicar a formação das denominadas placas senis formadas pela deposição interneuronal de $A\beta$. Este processo deve-se a clivagem da proteína precursora amiloide (APP), primeiramente pela enzima β -secretase e posteriormente pela enzima γ -secretase, produzindo peptídeos insolúveis apresentando de 39 a 43 fragmentos. O $A\beta$ que apresenta 42 fragmentos apresenta o efeito citotóxico relacionado com a neurodegeneração característica da doença (PICANÇO et al., 2016).

Outro achado histopatológico de relevância são os emaranhados neurofibrilares. Estes achados devem-se ao acúmulo intraneuronal de proteína Tau, responsável pela estabilização dos microtúbulos no interior dos axônios. O acúmulo desta proteína ocorre devido a sua hiperfosforilação ocasionada pela ação da enzima Glicogênio Sintase Quinase 3β (GSK3 β). Esta enzima desempenha várias funções fisiológicas como diferenciação, desenvolvimento, regulação de ciclo celular, maturação celular e neuroproteção, porém no estado patológico relaciona-se com a hiperfosforilação da proteína tau, aumento da produção amiloide e resposta inflamatória local (LIANG et al., 2017).

A abordagem farmacoterapêutica que ainda prevalece atualmente, e que é aprovada para o tratamento específico da DA, baseia-se na hipótese colinérgica, que estabelece o déficit colinérgico como o principal fator responsável pelo declínio das funções cognitivas. Os inibidores da enzima acetilcolinesterase (AChE) reduzem a hidrólise da acetilcolina (ACh) na fenda sináptica, otimizando, assim, seu tempo de ação. Várias pesquisas estão sendo realizadas com a finalidade de propor novas abordagens terapêuticas, dentre as mais promissoras citam-se os inibidores de proteases, com destaque para a enzima β -Secretase (BACE1), e, os inibidores de Glicogênio Sintase Kinase 3β (GSK3- β) (LIMA, 2008).

O presente trabalho de revisão tem como objetivo abordar os principais alvos enzimáticos, recentemente estudados, relacionados com a fisiopatologia da DA, bem como indicar compostos com capacidade de interagir com os mesmos promovendo sua inibição.

MÉTODOS

Realizou-se um levantamento bibliográfico nas bases de dados online: PubMed, Scielo, Medline e Science Direct, os descritores utilizados foram: Alzheimer's Drug therapy, Alzheimer's disease treatment, acetylcholinesterase inhibitors, BACE1 inhibitors e GSK3 β inhibitors. Como critérios de inclusão foram utilizados artigos de revisão, escritos em língua inglesa, portuguesa e espanhola e compreendidos no período de 2000 a 2018.

INIBIDORES DE COLINESTERASES

As colinesterases consistem em uma classe de serina hidrolases presentes em vários tecidos. Nos animais vertebrados existem duas isoformas, a Butirilcolinesterase (BuChE) e a Acetilcolinesterase (AChE). A exata função biológica da BuChE ainda permanece incerta, porém, a principal função da AChE é promover a hidrólise da ACh na fenda sináptica. O tratamento de pacientes através da administração de IAChE vem demonstrando um ganho global na função cognitiva e, mais especificamente, uma melhora significativa na atenção (TALESA, 2001).

O uso de IAChE no tratamento de pacientes portadores de DA tem como principal função, aumentar os níveis cerebrais de ACh, desta forma, otimiza a neurotransmissão colinérgica, beneficiando a função cognitiva do paciente. Vários IAChE com estruturas químicas e mecanismos de inibição variados têm sido utilizados com esta finalidade sendo os principais responsáveis pelo relativo ganho de habilidades cognitivas, por parte do paciente, e o mais importante, é clinicamente demonstrado uma importante melhora do déficit de atenção dos pacientes (TALESA, 2001).

Esses medicamentos podem ser classificados de acordo com o nível de reversibilidade e duração de inibição enzimática, como de ação curta, intermediária e longa. Justifica-se a prescrição destes fármacos para todos os pacientes portadores de DA leve a moderada, isto se não houver nenhuma contraindicação para o uso. Os principais efeitos colaterais observados são resultantes da hiperativação colinérgica, tanto periférica (envolvendo a inibição da BUChE) quanto central (AChE), e envolvem: náuseas, vômitos, diarreia, dispepsia, anorexia, aumento da secreção gástrica, dor abdominal, oscilações na pressão arterial, síncope, arritmia, bradicardia, tonturas, cefaleia, insônia, agitação, sudorese e aumento da secreção brônquica (FORLENZA, 2005).

INIBIDORES DE COLINESTERASES

Tacrina

A tetrahidroaminoacridina (Tacrina) (1) foi o primeiro fármaco aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) no ano de 1993 para o tratamento de DA. É classificada como um AChE reversível, não competitivo, não seletivo e dose-dependente contudo apresenta uma meia-vida curta necessitando de 4 (quatro) administrações diárias, o que aumenta a incidência de efeitos adversos, onde se destaca a hepatotoxicidade (PICANÇO et al., 2016)

Rivastigmina

A rivastigmina (2) é um inibidor pseudo-irreversível das enzimas AChE e BChE, isto é, após a interação com as enzimas ocorre a formação de um complexo carboamilado, responsável pelo impedimento da hidrólise da ACh, culminando em um efeito mais prolongado, ou seja, mesmo após a eliminação da droga-mãe o efeito inibitório perdura por aproximadamente 10 a 12 horas (PINTO et al., 2015).

DL0410

O DL0410 (3) consiste em um composto sintético pertencente à classe das ftalazinonas, apresentando desta forma, uma estrutura química diferenciada dos inibidores de AChE como a rivastigmina, donepezil e tacrina. O composto apresentou atividade inibitória tanto para acetilcolinesterase quanto para butirilcolinesterase, apresentando como valores de concentração inibitória média de 0.286 ± 0.004 e 3.962 ± 0.099 $\mu\text{mol/L}$ para cada enzima respectivamente. Com este resultado, verificou-se a redução dos depósitos corticais de A β 1-40/42 em modelos de amnésia induzida em ratos, bem como a atividade neuroprotetora, demonstrando que este composto aparece como um potencial novo candidato a fármaco para o tratamento de DA (ZHOU et al., 2016).

2-metoxihuprina

As huprinas consistem em uma classe de inibidores da AChE concebidas através da fusão de dois fragmentos de duas outras conhecidas moléculas com atividade inibitória para o mesmo alvo, a tacrina (sintética) e a huperzina A (natural). A 2-metoxihuprina (4) é um híbrido que apresenta as melhores características estruturais da huprina Y e da 7-metoxitacrina. A atividade inibitória para AChE foi comprovada através do método modificado de Ellman, o qual apresentou um valor de $\text{IC}_{50} = 2.63 \pm 0.36$ μM , em comparação com a tacrina que

apresenta uma $\text{IC}_{50} = 0.32 \pm 0.013$ μM . Através de estudos in silico, verificou-se que o enantiômero 7S,11S-2-metoxihuprina é mais ativo para AChE, enquanto que o enantiômero 7R,11R-2-metoxihuprina apresenta maior afinidade para a BChE (MEZEIOVA et al., 2017).

INIDIDOR SINTÉTICO ANTAGONISTA, NÃO COMPETITIVO E REVERSIVEL DE COLINESTERASES

Donepezil

O Donepezil (5) age antagonizando de maneira não competitiva e reversível a AChE. Apresenta biodisponibilidade relativa de 100% após administração oral e meia vida plasmática longa (em torno de 70 horas), o que possibilita a administração de um comprimido ao dia. Estudos indicam que o donepezil apresenta uma alta especificidade pelo tecido cerebral e é mais seletivo para a AChE que a fisostigmina ou a tacrina além de possuir uma maior duração de ação sem efeitos adversos periféricos, anormalidades laboratoriais bem como hepatotoxicidade, o que aumenta a adesão à terapia por parte do paciente (ROGERS et al., 2014).

OUTROS INIDIDORES SINTÉTICOS DE COLINESTERASES

DMNG-3

Este composto, o DMNG-3 (6), é um novo inibidor da enzima AChE, sintetizado a partir do alcaloide esteroide conessina, promovendo reações de N-desmetilação e substituição nucleofílica (ZHANG et al., 2016). Em seu estudo, Zhang, procurou verificar a influência deste composto na capacidade de modular o comprometimento da cognição em modelos de ratos tratados com escopolamina, utilizando a variação do método de esquiva passiva denominado step-down avoidance onde verifica-se a inibição de descida de uma plataforma (CRUZ; LANDEIRA-FERNANDEZ, 2012) bem como procurou avaliar a farmacocinética de distribuição nos diferentes tecidos, através do método de Cromatografia Líquida de Alta Performance (HPLC).

Os resultados obtidos foram promissores, verificando que após a administração de diferentes doses (10, 25 e 50 mg/kg/dia) houve melhora na memória e aprendizagem dos ratos. Quanto a farmacocinética, verificou-se uma ótima distribuição do composto, principalmente pelo fígado, intestino e estômago, bem como verificou-se que pode ser encontrado no cérebro, o que sugere potencial para atravessar a barreira hematoencefálica (ZHANG et al., 2016).

Huprina X

A huprina X (7) é um composto híbrido entre a huperzina A e a tacrina. Para esta síntese combinou-se a estrutura carboxílica da huperzina A com a 4-aminoquinolina da tacrina. Uma maior afinidade do composto pelo sítio ativo da enzima reflete menores efeitos colaterais, por exemplo, o donepezil, que apresenta uma afinidade 30 vezes maior que a tacrina, demonstra-se mais seguro. A huprina X apresenta uma afinidade pela AChE cerca de 40 vezes maior que o donepezil, cerca de 180 vezes maior que a huperzina A e 1200 vezes maior que a tacrina. Por tanto, este composto vem se mostrando bem atrativo para pesquisa de novas drogas para o tratamento de DA (CAMPS et al., 2000).

OUTROS INIDIDORES SINTÉTICOS DE COLINESTERASES

Huperzina A

A huperzina A (8) é um alcaloide derivado da planta de origem chinesa *Huperzia serrata*, isolado na década de 80 demonstrou importante ação inibitória, seletiva e reversível sobre a AChE. Seu mecanismo de ação é semelhante ao do donepezil, rivastigmina e galantamina. Alguns ensaios clínicos demonstram que a huperzina A apresenta alguns efeitos benéficos na melhoria das funções cognitivas, porém mais estudos precisam ser realizados com a finalidade de solidificar tal informação (YANG et al., 2013).

Berberina

A berberina (9) consiste em um alcaloide isoquinolínico isolado da planta chinesa denominada *Rhizoma coptidis*. Apresenta vários efeitos farmacológicos de interesse terapêutico tais como: ação anticancerígena, ação antiviral e atividades antibacterianas. Recentemente vem despertando um grande interesse da comunidade acadêmica devido a sua atividade inibitória sobre a AChE, BuChE, monoamina oxidase (MAO), bem como a diminuição dos níveis de $A\beta$, demonstrando um alto potencial para o tratamento de DA (JI; SHEN, 2011).

Δ^9 - Tetrahydrocannabinol (THC)

É terpenoide, composto aromático que apresenta uma porção de monoterpene derivada de unidades de isopreno, estando presente e conseqüentemente, podendo ser isolado da planta denominada *Cannabis sativa* L. Detém uma série de

atividades farmacológicas resultantes da interação com receptor canabinoide do tipo CB1. O THC (10) é extensamente estudado devido seus efeitos anti-eméticos, anti-convulsivo, inibição da AChE aumentando a disponibilidade de ACh, de maneira mais eficiente que os IACHE comerciais (YOO; PARK, 2012)

Dehidroevodiamina

A Dehidroevodiamina (11) consiste em um alcaloide isolado da planta denominada *Evodia rutaecarpa* Benthham que apresenta a capacidade de inibir a AChE, demonstrando uma melhora na capacidade cognitiva em testes realizados com ratos. Além do efeito direto sobre a AChE, também apresenta ação hipotensora, neuroprotetora e regula a produção de óxido nítrico (SHIN; KIM; SUH, 2017).

Sais de 2-aril-9-metil- β -carbolínico

Os alcaloides β -carbolínicos são amplamente distribuídos no reino vegetal e animal e o ser humano apresenta-se em constante exposição a estes compostos. Em décadas passadas, estes compostos foram alvos de muito interesse por parte de pesquisadores em todo o mundo, uma vez que são detentores de uma série de atividades biológicas, dentre as principais estão: antimicrobiana, antitumoral, antiviral e antiparasitária, vasorelaxante, antiinflamatória, antioxidante, neuroativa ou em determinados casos neurotóxicas. Por outro lado, os sais quaternários 2-metil- β -carbolínicos apresentam uma forte inibição da atividade da enzima AChE, demonstrando um alto potencial para o desenvolvimento de novos fármacos para terapia de DA (ZHOU et al., 2018a)

Em estudo realizado por Zhou e colaboradores (2018) foi sintetizada uma série de sais de 2-aril-9-metil- β -carbolínico, 33 no total (B1-B33), com o intuito de verificar a atividade inibitória sobre AChE. Após as realizações dos testes *in vitro* para atividade inibitória, nove compostos apresentaram taxas de inibição que variam de 90.6% a 976.7%, sendo maiores ou iguais a taxa de inibição da galantamina (91,2%). Dentre todos os compostos e intermediários produzidos, o composto B33 (12) foi o que apresentou os resultados mais promissores com $IC_{50} = 0.11 \mu M$, sendo superior a rivastigmina e a tacrina ($IC_{50} = 9.94 \mu M$ e $IC_{50} = 0.25 \mu M$, respectivamente), porém inferior ao donepezil ($IC_{50} = 0.03 \mu M$).

Floribundiquinona B

O gênero *Berchemia* pertencente à família das Rhamnaceae pode ser encontrada na Ásia, África e na América. Cerca de 18 espécies são encontradas no Sul da China, onde as raízes são utilizadas por muitos anos, pela

medicina tradicional chinesa, para o tratamento de algumas doenças como reumatismo e dor de estômago. A partir de suas raízes, foram isolados 4 novos dímeros de antraquinona-benzisochromanquinona, os quais foram nomeados de floribundiquinonas A, B (13), C e D (El et al., 2008).

Niu et al. (2017) utilizando-se de métodos experimentais e teóricos, verificou a atividade inibitória frente a AChE do composto floribundiquinona B. Através de métodos de espectro fluorescente verificou-se a interação entre a molécula e a enzima alvo, bem como que esta interação satura de acordo com o aumento gradual da concentração. O espectro de absorção de ultravioleta visível revelou que ao interagir com a enzima, o complexo formado modifica a conformação da AChE mudando o microambiente e a hidrofobicidade. Os estudos de docking molecular revelaram três pontos de interação do composto com a enzima alvo, e que todas as interações são do tipo ligações de hidrogênio com os seguintes resíduos de aminoácidos: TYR130, TYR121 e TRP84, sendo este último o sítio de ligação da colina na AChE. O teste de Ellman também foi realizado para o cálculo da taxa de inibição do composto em questão em diferentes concentrações. O resultado obtido foi $IC_{50} = 3.478 \pm 0.09 \mu\text{g/ml}$ para floribundiquinona B em comparação com o controle positivo $IC_{50} = 74.8 \pm 0.08 \text{ nmol/L}$ da huperzina A. Por tanto, estes resultados demonstram que o composto apresenta atividade inibitória para AChE.

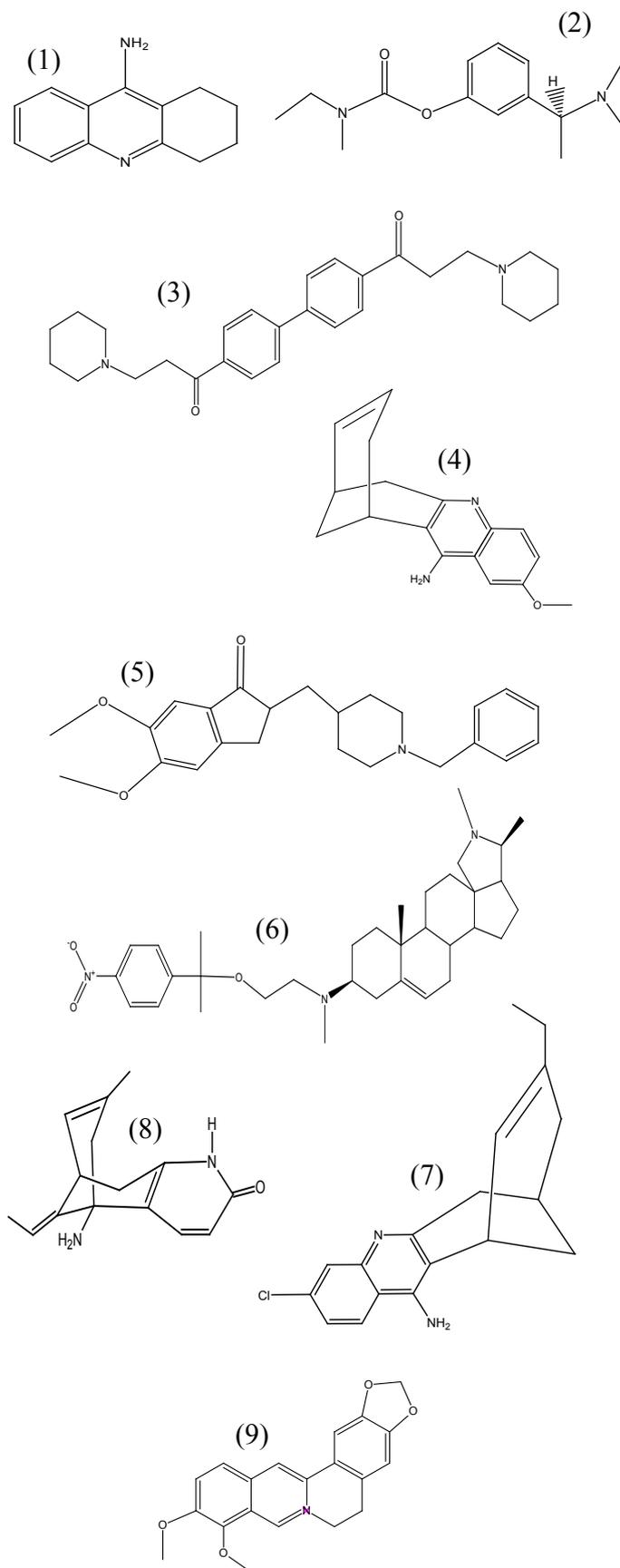
Fisostigmina

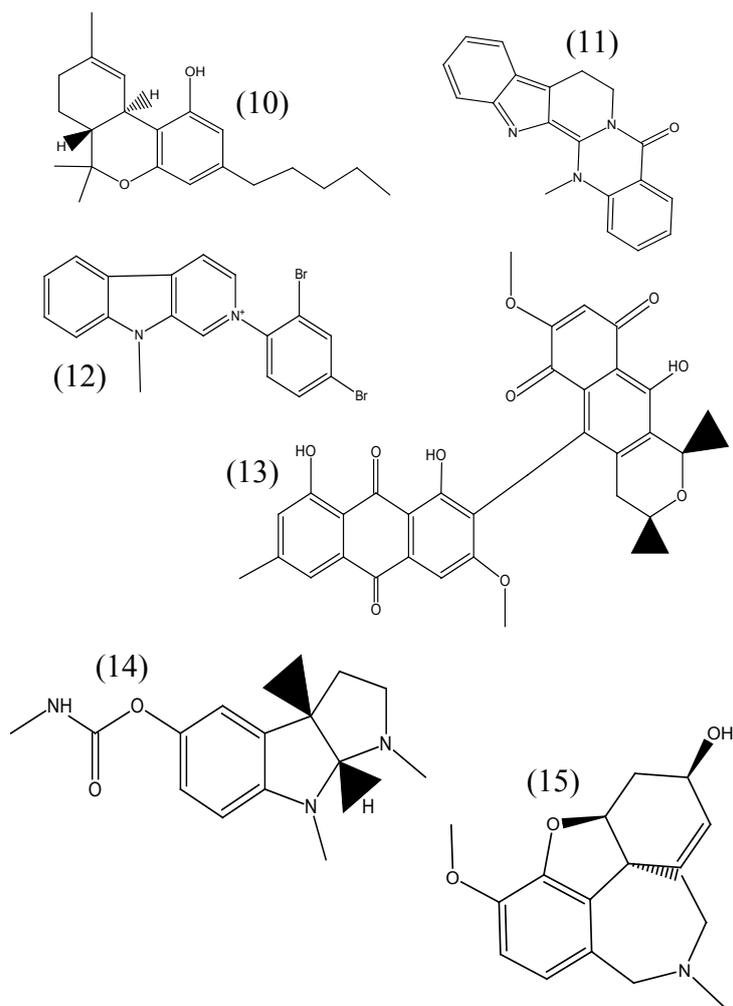
A fisostigmina (14) é considerada como o primeiro IChE utilizada na DA, consiste em um alcaloide proveniente da planta *Physostigma venenosum*. Seu emprego na terapia foi limitado devido apresentar uma meia-vida muito curta, de aproximadamente 30 minutos, o que implicava no aumento de administrações diárias. Outro fator que colaborou para a descontinuidade do uso é o seu perfil alto de efeitos colaterais (HENRIQUE; BERTOLUCCI, 2000).

Galantamina

A galantamina (15) juntamente com o Donepezil e a Rivastigmina, fazem parte da segunda geração de IChE e estão disponíveis para tratamento de DA no Brasil. Trata-se de um alcaloide terciário isolado de várias espécies vegetais pertencentes a família Amaryllidaceae, apresenta inibição reversível com duração de ação intermediária e modulação alostérica de receptores nicotínicos pré-sinápticos colinérgicos, o que gera um maior controle na liberação do neurotransmissor (LIMA, 2008).

Figura 1. Estrutura química dos inibidores de Acetilcolinesterase.





BETA-SECRETASE (BACE-1)

Uma das principais alterações cerebrais evidenciadas na DA é a denominada placa neurítica ou senil, este achado histopatológico provém de uma anormalidade no metabolismo da proteína precursora amiloide (APP). As placas senis são formadas por agregados de um peptídeo denominado β -Amiloide (β BA) que se acumula no espaço interneuronal, prejudicando a comunicação nervosa (SERENIKI; VITAL, 2008).

Os neurônios produzem uma grande quantidade de APP, que por sua vez apresenta uma taxa de metabolização bastante alta. A metabolização desta proteína ocorre no complexo de Golgi, mais especificamente na conhecida rede trans-Golgi, este processamento pode seguir dois destinos distintos, ou se encaminha para superfície celular, ou ocorre o transporte para compartimentos endossomais. Uma vez na superfície celular, esta proteína será clivada por uma enzima denominada α -secretase, que promove esta ação justamente na região que contém o β BA, impossibilitando a formação do mesmo e posteriormente pela enzima γ -secretase, é a

denominada via não-amiloidogênica. Por outro lado, se a APP for internalizada em compartimentos endossomais, estes apresentam em seu interior um complexo enzimático composto de β -secretase e γ -secretase, que ao processarem a APP resulta na formação e acúmulo no tecido cerebral do β BA (DE PAULA et al., 2009; BARRERA-OCAMPO; LOPERA, 2016).

A hipótese da cascata amiloide apresenta um forte embasamento genético. Algumas mutações autossômicas dominantes foram relatadas nos genes da APP e Presenilina (PS), proteínas de suma importância para formação da placa amiloide, tais como: 30 mutações e 9 duplicações no gene referente a APP, 211 mutações no gene referente a Presenilina 1 (PS1) e 33 mutações no gene da Presenilina 2 (PS2) (FROST; LI; FROST, 2017).

INIBIDORES SINTÉTICOS DA BETA SECRETASE (BACE1)

Lanabecestate (AZD3293)

Desenvolvido e sintetizado pelo laboratório farmacêutico AstraZeneca R&D demonstrou uma completa inibição *in vitro* da BACE1, interagindo de maneira competitiva com o sítio ativo da enzima. O efeito inibitório deste composto é classificado como reversível, isto é, após um determinado tempo, a molécula desloca-se do sítio ativo da enzima promovendo a reativação de sua função. O composto, lanabecestate (16), passa por ensaio clínico de fase II/III (EKETJÄLL et al., 2016).

Verubecestate (MK-8931)

O verubecestate (17) foi o primeiro inibidor de BACE1 a entrar em estudo clínico de fase I, foi elaborado pelo laboratório farmacêutico alemão Merck e demonstrou uma eficiência de 92% de inibição em pacientes que fizeram uso de dose única de 100 a 450 mg diários. Verificou-se também que o verubecestate apresentou excelentes perfis de segurança, não apresentando efeitos colaterais com a administração aguda. Estes resultados levaram o laboratório a lançar a molécula no estudo combinado de fase II/III que visa avaliar a eficácia e segurança da molécula por um período de 78 a 104 semanas (YAN, 2016).

Apesar do estado avançado dos testes clínicos, o laboratório Merck anunciou em fevereiro de 2017 a paralisação dos estudos clínicos em pacientes portadores de DA leve a moderada devido à falta de eficácia comprovada (HUNG; FU, 2017).

Elenbecestate (E2609)

Em 2012, na Conferência Internacional da Associação de Alzheimer (AAIC) realizada em Vancouver, Canadá, a companhia farmacêutica Eisai Co., Ltda. apresentou um potente inibidor de BACE1 denominado de E2609 (18). Este inibidor foi desenvolvido através de uma série de aminodihidrotiazinas bicíclicas fundidas com anéis insaturados de seis e cinco membros. Nos testes pré-clínicos com primatas, verificou-se importante redução nos níveis de placas β A no tecido cerebral, bem como no líquido cérebro epinal (LCE) e no plasma. A droga apresentou alto grau de tolerância em testes realizados em humanos, apresentando como principais reações adversas cefaleia e náuseas. Em novembro de 2014, a Eisai firmou parceria com outra gigante farmacêutica, Biogen, para a realização de estudos de dose de fase I. Atualmente, o E2609 encontra-se em um ensaio clínico de fase II controlado por placebo, encaminhando-se para os ensaios de fase III (YAN, 2016b).

NB-360

O composto NB-360 (19) faz parte de uma nova classe de inibidores de BACE1, caracterizada pelo núcleo amino-1,4-oxazina. Em estudo realizado *in vitro* e *in vivo* ficou comprovado que este composto apresenta ótimos parâmetros farmacocinéticos, como um alto potencial lipofílico, o que determina uma ótima penetração na barreira hematoencefálica, muito importante para drogas que devem apresentar ação sobre o sistema nervoso central. Além dos parâmetros farmacocinéticos favoráveis, também, foi feito o teste em uma série de ensaios enzimáticos para diferentes proteases, onde verificou-se que o NB-360 apresenta atividade inibitória para BACE1 de ratos, bem como para a enzima humana com o IC50 de 5 nM, reduzindo consideravelmente as concentrações cerebrais de A β 40 e A β 42 em humanos (NEUMANN et al., 2015).

GRL-8234

O GRL-8234 (20) é um potente e seletivo inibidor de BACE1 sintetizado pelo laboratório americano OrgSyn. Em estudo realizado por Devi et. al. (2015), objetivou-se a comparação dos efeitos deste inibidor nos diferentes estágios da DA. Como resultado de um tratamento de 2 meses com administração diária de 33.4 mg/kg do referido inibidor, verificou-se uma diminuição na taxa de deposição do peptídeo β A, refletindo na diminuição das placas senis. Em tratamento crônico com GRL-8234, percebe-se uma reversão do déficit cognitivo.

INIBIDORES NATURAIS DA BETA SECRETASE (BACE1)

Tenuigenina

A tenuigenina (21) consiste em uma saponina presente no extrato da planta *Polygala tenuifolia*, que é por sua vez, amplamente utilizada por muitos anos pela medicina tradicional chinesa para o melhoramento da memória e inteligência. Recentemente, vem ganhando importância no meio acadêmico, pois, estudos demonstraram que a utilização de extratos de *P. tenuifolia* promoveu uma melhora significativa nas funções cognitivas além de demonstrar função neuroprotetora, diminuindo a formação de placas tóxicas β A (JIA et al., 2004).

De acordo com o *Materia Médica Chinesa*, a tenuigenina apresenta uma série de efeitos farmacológicos, tais como: anti-inflamatório, antioxidante, antidemência e antienvhecimento, o que o torna extensamente utilizado na medicina tradicional chinesa (XU et al., 2017).

Biochanina A

Este composto consiste em uma isoflavona presente na planta denominada *Trifolium pratense*, conhecida popularmente como trevo vermelho, trevo roxo ou trevo do prado. Sua estrutura química guarda grandes semelhanças com o estrogênio, logo o extrato desta planta tem aplicabilidade comprovada no tratamento de distúrbios da menopausa. Os testes *in vitro* realizados para demonstrar a atividade inibitória da biochanina A (22) frente a BACE1 verificou que este composto apresentou uma diminuição na atividade da enzima do tipo dose-dependente, onde foram testadas as concentrações 12,5, 25, 50 e 100 μ M. Foi realizado, também, estudos de docking molecular, com o intuito de verificar a interação do composto com o sítio alostérico da enzima. Através deste estudo, ficou demonstrado que a biochanina A apresenta interação com os resíduos de aminoácidos ASN37, SER35, SER36, TRP76, e ARG128 da BACE1 e que a energia de ligação é negativa (-8,4 Kcal/mol) o que favorece uma inibição mais eficaz (YOUN et al., 2016).

Monoterpenos e Norisoprenoides

De acordo com estudo realizado por Marumoto et al. (2017) verificou-se através de testes *in vitro* o potencial inibitório para BACE1 de diferentes compostos pertencentes as classes dos monoterpenos (C10) e norisoprenoides (C13). Os monoterpenos que obtiveram a melhor taxa de inibição

para BACE1 foram: acetato de geranil (23), acetato de citronelila (24), 2-careno (25), 3-careno (26), sabineno (27), (+)-cânfora (28), (-)-cânfora (29), (+)-fenchona (30) e (-)-fenchona (31). Dentro da classe dos norisoprenoides (C13), os compostos que apresentaram efetiva inibição foram: geranil acetona (32), neril acetona (33) e β -ionona (34), com destaque especial para o geranil acetona, o qual obteve a mais potente inibição (84,5%).

Polimetoxiflavonas

As polimetoxiflavonas consistem em um grupo exclusivo de flavonoides presentes em frutas cítricas. Dentre os compostos pertencentes a este grupo, destacam-se por apresentarem atividade inibitória sobre a BACE1 os seguintes: nobiletina (35), tangeretina (36) e sinensetina (37), todos reagindo de maneira não competitiva com a enzima. Dos três compostos citados, a tangeretina foi a que apresentou maior atividade inibitória (IC50, 4.9×10^{-5} M), em segundo lugar a nobiletina (IC50, 5.9×10^{-5} M) e em terceiro a sinensetina (IC50, 6.3×10^{-5} M). Estruturalmente, os três compostos apresentam um grupo metoxi nos carbonos C5, C6 e C7 do anel A e um outro grupo metoxi no carbono C4' do anel B, entende-se que este grupamento nestas posições seja responsável pela supressão parcial da BACE1, por outro lado, a presença de C8-OCH3 no anel A do composto tangeretina, aumentou notavelmente a atividade inibitória (YOUNG et al., 2017).

Oligossacarídeos de Quitosana

A quitosana é um polissacarídeo composto de unidades de glicosamina ligadas de maneira linear através de ligações glicosídicas do tipo β -1,4 que fazem parte da composição de exoesqueletos de crustáceos. A hidrólise da ligação glicosídica libera oligossacarídeos que apresentam atividades biológicas interessantes que despertam o interesse das indústrias farmacêuticas (DANTAS et al., 2014).

Das várias atividades biológicas apresentadas pelos oligossacarídeos de quitosana (OQ) (38), destacam-se: atividade moduladora da imunidade, antioxidante, antiapoptótica, atividade inibitória da acetilcolinesterase e recentemente, verificou-se a capacidade de desagregar ou até mesmo inibir a formação das placas β A (DAI et al., 2018).

Em um recente estudo realizado por Dai et al. (2018), verificou-se o potencial efeito inibitório dos OQ sobre a atividade enzimática da BACE1. O teste para avaliação da atividade enzimática baseia-se na transferência de energia de ressonância de fluorescência, onde observa-se um aumento do sinal de fluorescência quando ocorre a clivagem do substrato pela BACE1. Juntamente com os resultados obtidos

através da cromatografia líquida de alta performance de fase reversa, concluiu-se que os OQ apresentam atividade inibitória sobre a enzima BACE1 com um IC50 de 98 μ g/ml.

Miyabenol C

O Miyabenol C (39) consiste em um trímero do resveratrol e provem da planta conhecida como *Vitis thunbergii* var. taiwaniana, uma espécie de videira selvagem que cresce na região de Taiwan e que é largamente utilizada na medicina popular por apresentar atividade antimicrobiana, anti-hipertensiva, anti-inflamatória e neuroprotetora. Embora este composto apresente estes efeitos biológicos, informações sobre sua ação contra o desenvolvimento da DA ainda é muito escassa. Em um estudo publicado em 2015, Hu e colaboradores demonstraram que este derivado do resveratrol apresenta a capacidade de reduzir a secreção de β A sem afetar a atividade da γ -secretase e da α -secretase, logo, demonstraram que esta redução é devido a inibição da BACE1.

Triptofordin B1

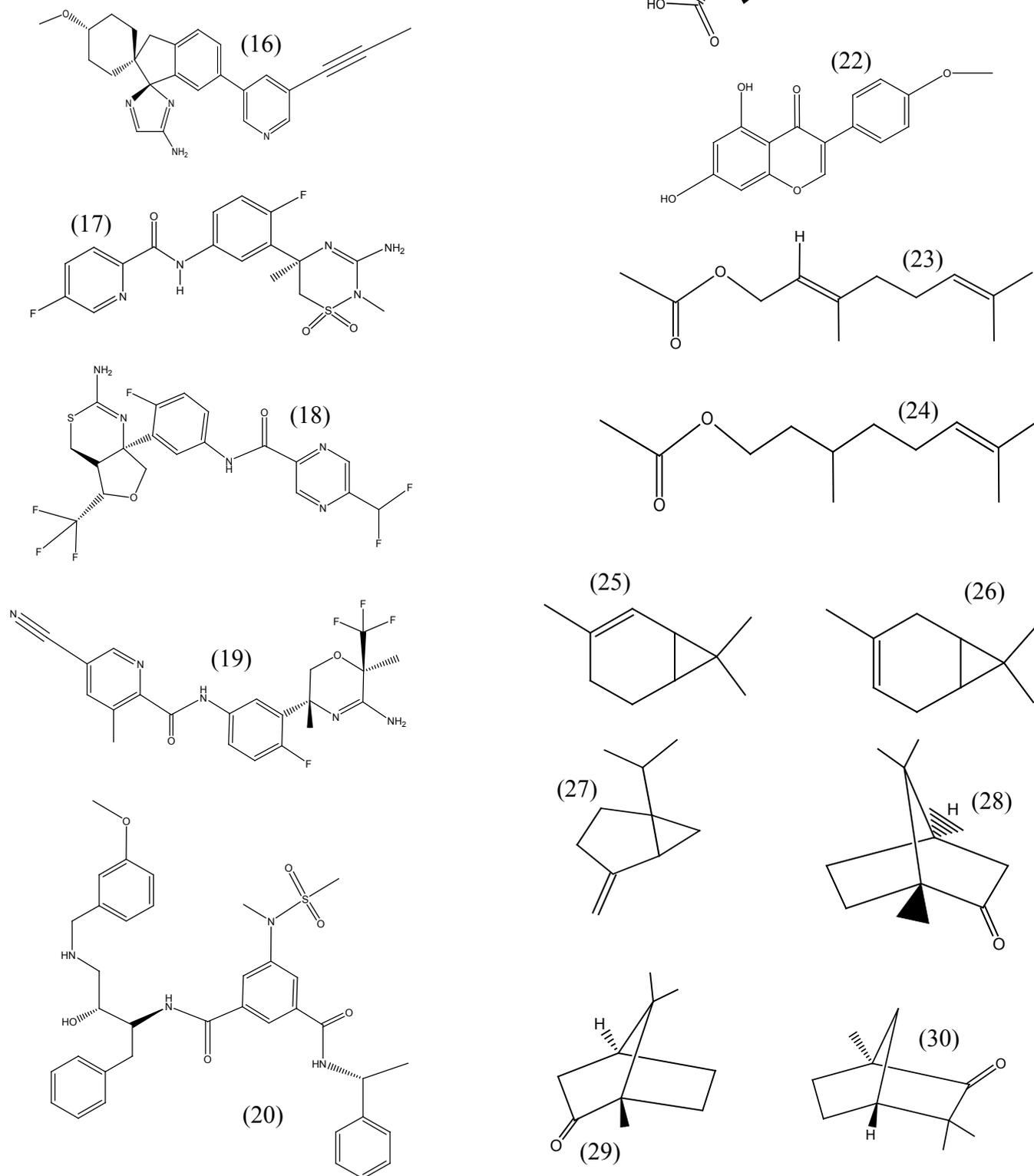
O triptofordin B1(40) é um dos constituintes de um tipo de videira denominada *Tripterygium wilfordii* muito utilizada na medicina tradicional chinesa. Em estudo de predição farmacocinética comparando com um ligante pirimidínico (1M7), o composto em questão demonstrou vantagens, pois não apresentou alterações na fração do citocromo P450 (CYP2D6), descartando a hepatotoxicidade, presente no composto 1M7, além de apresentar capacidade média para atravessar a barreira hematoencefálica. Com relação aos estudos de docking molecular, o triptofordin B1 apresentou interação com o resíduo TYR119 do tipo $\pi - \pi$ enquanto que o 1M7 apresentou interações do tipo ponte de hidrogênio como os resíduos ASP80 e ASP276. Conclui-se com esta informação que o triptofordin B1 apresenta uma ligação mais forte e estável com o sítio alostérico da BACE1, com relação ao ligante 1M7. Por tanto, verificou-se com o estudo que este composto apresenta uma forte inibição da enzima BACE1, com menos efeitos colaterais, comparando com o ligante pirimidínico (1M7) (HUANG; LEE; CHEN, 2014).

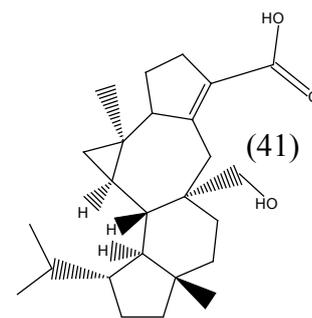
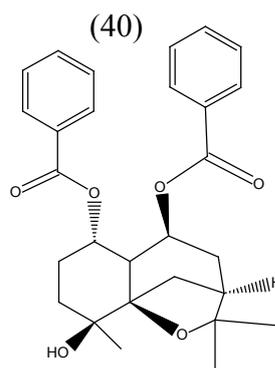
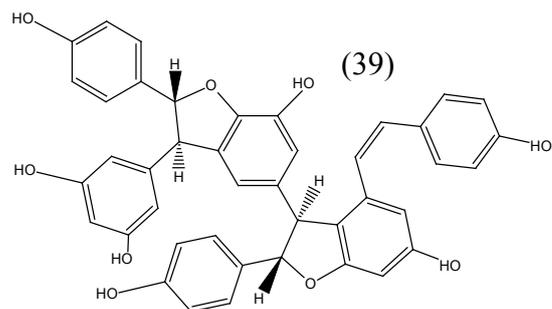
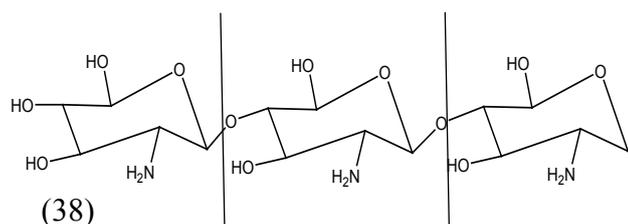
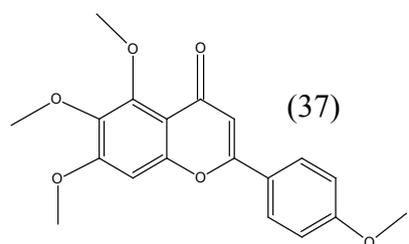
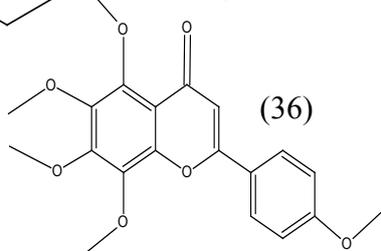
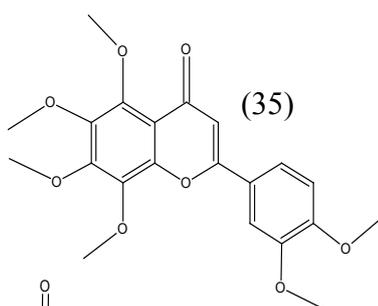
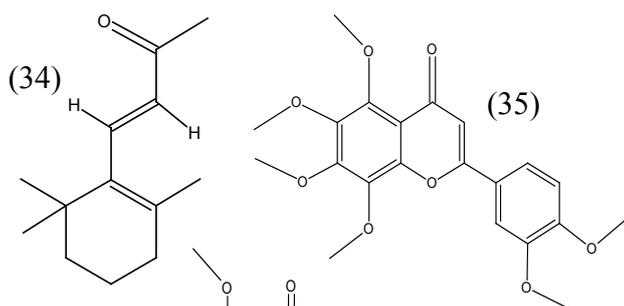
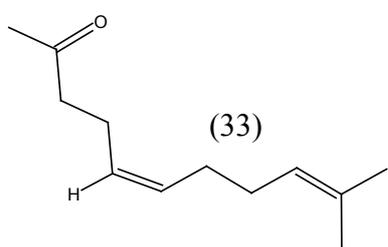
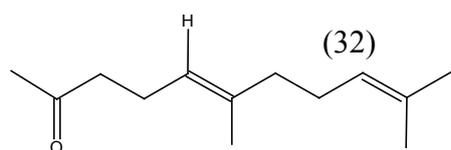
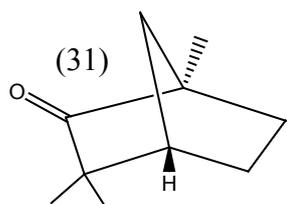
Asperterpenoide A

O asperterpenoide A pertence a uma nova classe de meroterpenoides, uma vez que sua estrutura difere de todos os outros compostos, pertencentes a esta classe, conhecidos. Este composto consiste em um metabólito ativo isolado de culturas do fungo denominado como *Aspergillus terreus*. A atividade inibitória sobre a enzima BACE1 foi observada

através de estudos in vitro, através de ensaios de cultura de células utilizando o método FRET (do inglês, Förster resonance energy transfer), auxiliado por estudos in silico. Como resultado do estudo, verificou-se que o composto em questão apresenta maior atividade inibitória para BACE1 do que o conhecido inibidor LY2811376, com valores de IC50 de 78 nM (Qi et al., 2016).

Figura 2. Estrutura química dos inibidores de BACE1





GLICOGÊNIO SINTASE QUINASE 3 β (GSK3 β)

Como já relatado anteriormente a DA é a forma mais comum de demência relacionada à idade com uma etiologia multifatorial, uma vez que apenas uma porcentagem insignificante de casos tem origem familiar ou genética (ITURRIA-MEDINA et al., 2017). A GSK3 β é uma serina / treonina quinase, constitutivamente ativa, dirigida por prolina que desempenha um papel em diversos processos fisiológicos desde o metabolismo do glicogênio até a transcrição de genes. Portanto, esta serina é considerada como uma ligação molecular importante entre as duas características histopatológicas da doença, no caso, as placas senil e os emaranhados neurofibrilares (GOLPICH et al., 2015).

O aumento da atividade da GSK3 β implica no comprometimento da memória, na hiperfosforilação da tau, no aumento da produção de β A e, conseqüentemente, nas respostas inflamatórias mediadas por microglia locais associadas à placa (ZHOU et al., 2018b). Além disso, a GSK3 β é um mediador chave da apoptose, fato que pode contribuir diretamente na perda neuronal apresentada na DA (PAQUET; DUMURGIER; HUGON, 2015). Devido a estas alterações estarem diretamente relacionadas com a DA postulou-se a "hipótese GSK3 β na DA que elege esta enzima como um dos alvos mais relevantes para o tratamento da referida patologia (HOOPER; KILLICK; LOVESTONE, 2008).

Considerando que a GSK3 β tem um papel fundamental na formação de placas e emaranhados que posteriormente irão

danificar severamente as células nervosas, pesquisas evoluíram no sentido que a inibição da atividade desta reverte alguns dos efeitos patológicos sobre células neuronais e não neuronais (KAMAT et al., 2016), sendo que, estes inibidores de GSK3 β buscam melhorar a neurogênese do hipocampo adulto tanto in vivo como in vitro (ALONI et al., 2015).

O planejamento e/ou descoberta de agente inibidor seletivo de GSK3 β é um desafio na descoberta de drogas principalmente por esta enzima, além de ser incorporada a complexos de multiproteínas (RAJESH; PRASANTH; VALI, 2010), também os locais de ligação de ATP serem quase idênticos aos locais de ligação da GSK3 β (CORMIER; WOODGETT, 2017). Deste modo os inibidores de GSK3 β , atualmente, podem ser agrupados em íons metálicos inorgânicos (RYVES; HARWOOD, 2001), peptídicos (LICHTMURAVA et al., 2016) e inibidores naturais (CANTIZANI et al., 2014). Em relação ao modo de ligação à enzima constituinte, eles também podem ser agrupados como inibidores competitivos de ATP (ARFEEN et al., 2015), inibidores não competitivos de ATP (PANDEY; DEGRADO, 2016a) e inibidores alostéricos (PALOMO et al., 2017).

ÍONS METÁLICOS INORGÂNICOS INIBIDORES DE GSK3 β

Uma série de estratégias terapêuticas foram desenvolvidas com o intuito de se diminuir a carga de peptídeo β A do cérebro, atenuando assim, a gravidade dos sintomas da DA (KUMAR; SINGH; EKAVALI, 2015). Uma estratégia é direcionar a interação entre o peptídeo β A e íons metálicos usando compostos com potencial para redistribuir íons metálicos no cérebro. Em estudos iniciais usando o protótipo de 5-chloro-7-iodo-8-hydroxyquinoline (clioquinol) (42) impediu a toxicidade de A β *in vitro*, sem afetar a atividade de enzimas dependentes de metal e atenuando a taxa de declínio cognitivo em indivíduos DA em um pequeno ensaio clínico de fase II (CROUCH; BARNHAM, 2012).

INIBIDORES COMPETITIVOS DE ATP

Os inibidores da GSK3 β , como já citado anteriormente, têm buscado a natureza como fonte de origem para novos fármacos. O alcaloide de bromopirrole natural isolado de esponjas marinhas (por exemplo, Axinellidæ, Agelasidae e Halichondriidae) Hymenialdisine (43) apresenta-se como um potente inibidor competitivo de GSK3 β ATP de várias quinases (NISHA et al., 2016) sendo obtido a partir de esponja marinha além de inibir quinases cíclicas dependentes (CDKs) e a caseína quinase-1. O composto Paullones (44) destaca-se como uma nova classe de benzazepinonas inibidoras

competitivas de ATP CDKs (LEOST et al., 2000; FANG et al., 2011).

A indirubina (45) e a estaurosporina (46) também demonstram importante atividade inibidora da primeira geração de GSK3 β , embora demonstrem baixa seletividade (HAYES et al., 2011). Muitos dos inibidores de GSK3 β competitivos de ATP foram isolados a partir do molusco Tyrian purple como, por exemplo, o análogo de indirubina 6-bromoindirubina (47) que demonstrou maior seletividade em relação a GSK3 β do que CDK (MEIJER et al., 2003).

Os compostos como heteroaril-pirazolo [3,4-b] piridina (48) (SMITH et al., 2001), 3-(7-azaindolil)-4-arilmaleimidás (49) (BALAKRISHNAN; RAJ; KANDAKATLA, 2016) e 3-anilino-4-arilmaleimidás (50) (CHIMIE; USING; APPROACH, 2015) estabelecem a segunda geração de inibidores de GSK3 β , cuja vantagem em relação aos compostos de primeira geração é a seletividade. O CHIR-98023 (51) demonstra maior seletividade entre os inibidores para GSK3 β (FU et al., 2014), sendo que, os compostos 1,3,4-oxadiazóis (52) (BAJAJ et al., 2015), benzoisindole-1,3-diones (53) (YADAV et al., 2018), fenilmetileno-hidantoínas (54) (ARFEEN et al., 2016) dipirrólo (55) e furopirrolopirazinonas (56) (LI et al., 2015) são os inibidores de GSK3 β que servem de protótipo para novas pesquisas (HUNG; FU, 2017).

O núcleo pirrolopiridinona vem demonstrando-se recentemente como uma estrutura promissora de compostos baseados em GSK3 β sintetizados com valores de IC₅₀ favoráveis na redução significativa da fosforilação de tau em um dos sítios de fosforilação GSK3 β , Ser396 (SIVAPRAKASAM et al., 2015). A carboxamida piridina destaca-se entre estes compostos com o seu anel pirrolopiridinona atuando como grupo de ligação com o oxigênio da carbonila dos resíduos de Lys85. As estruturas 57, 58, 59 e 60 demonstram potentes inibidores de GSK3 β baseados em estruturas de pirrolopiridinona (LUO et al., 2016).

INIBIDORES NÃO-COMPETITIVOS DE ATP

Os derivados de tiadiazolidinona (TDZD) (61) atuam como inibidores não competitivos de ATP pela capacidade de poderem se ligar à tríade catalítica e resistir à ligação do substrato ao seu local adequado (MARTINEZ et al., 2002). Os análogos da manzamina A (62) (DOLEZAL et al., 2016) atua como um potente inibidor de GSK3 β e CDK-5 obtido a partir de uma esponja chamada *Acanthostrongylophora* (KIM et al., 2017). Os derivados de 5-imino-1,2,4-tiadiazole (63) são inibidores não competitivos sem ATP, além de, competitivos de substrato de GSK3 β (PANDEY; DEGRADO, 2016b).

INIBIDORES ALOSTÉRICOS

Alguns inibidores se ligam ao modo não competitivo de ATP, bem como ao modo competitivo sem substrato, resultando na modulação alostérica da GSK3 β (PALOMO; MARTINEZ, 2017). O composto VP0.7 (64) é um dos inibidores alostéricos de GSK3 β ligando-se ao C-terminal da enzima nos resíduos Arg209, Thr235, Ser236, Thr330, Pro331 e Leu169 (LIN et al., 2016).

INIBIDORES NATURAIS DE GSK3 β

Poucos inibidores farmacológicos da GSK3 β estão disponíveis. Entre estes, há uma família de bisindoles conhecidos como indirubinas que derivam da dimerização espontânea e não-enzimática de isatina e indoxilo, dois precursores incolores encontrados livremente ou conjugados com carboidratos, provenientes de plantas como a *Prunella vulgaris*, *Rabdosia rubescens* e *Sarcandra glabre* (CANTIZANI et al., 2014), por várias cepas bacterianas e por vários moluscos gastrópodes.

Esponjas Marinhas

O ambiente marinho fornece uma biodiversidade que excede a do ambiente terrestre, cuja diversidade química associada constitui um recurso praticamente ilimitado de novas substâncias ativas que potencialmente podem ser desenvolvidas em novos produtos bioativos (THOMPSON; KRUGER; THOMPSON, 2017). Os organismos marinhos sintetizam uma infinidade de moléculas com estruturas químicas que apresentam potenciais propriedades biológicas (DAVID; WOLFENDER; DIAS, 2015).

O alcaloide esteróide 4-acetox-plakinamina B (65) e os meroditerpenos ácido sargaquinóico (66) e sargachromenol (67) são inibidores de quinase adicionais úteis para o tratamento de DA. Verificou-se que o ácido sargaquinóico inibe efetivamente a BChE com potência comparável ou maior do que os anticolinesterásicos que estão atualmente em uso (SEONG et al., 2017).

As esponjas marinhas (Porifera sp.) estão se tornando um recurso altamente valioso para compostos farmacologicamente ativos, especialmente de inibidores de quinase (MEIJER et al., 2000) e, portanto, possuem potencial papel na descoberta e desenvolvimento de medicamentos. Outros exemplos, os alcaloides debromo hymenialdisine (DBH) e hymenialdisine (HD) (já citado anteriormente), que contêm grupos de bromopirrole e guanidina e que foram isolados de esponjas (RUOCCO et al., 2017).

Dibromocantharelline

O dibromocantharelline (68), outro metabólito originado de esponjas, já demonstrou inibição moderada, mas seletiva da GSK3 β com uma IC50 de valor considerável (ZHANG et al., 2011). Assim, fornecendo um modelo válido de origem natural para o desenvolvimento de inibidores semi-sintéticos e potentes de GSK3 β através da otimização estrutural (ARFEEN; BHARATAM, 2013).

Meridianin

As meridianinas (69) são compostos bromados 3-(2-aminopirimidina) -indoles isolados da fonte natural. Estes compostos inibem várias proteínas quinases tais como CDKs, GSK3 β , PKA e CK1 (ZEINYE et al., 2016). A capacidade destes compostos para prevenir a proliferação celular e induzir a apoptose demonstrou potencial atividade sobre cinases importantes para a divisão celular e morte celular, fato muito relacionado com a DA (ESMAEELIAN et al., 2014)

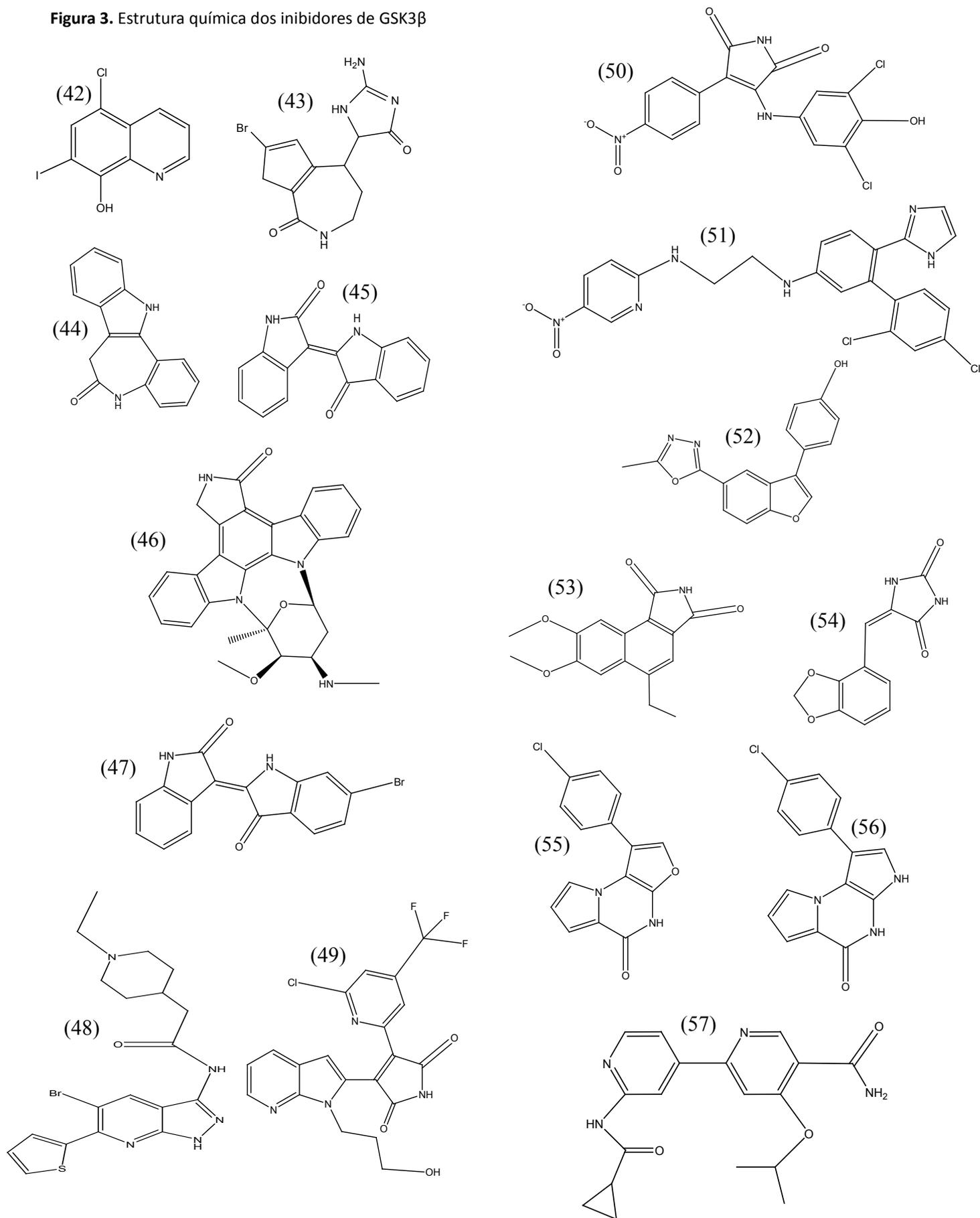
INIBIDORES PEPTÍDICOS DE GSK3 β

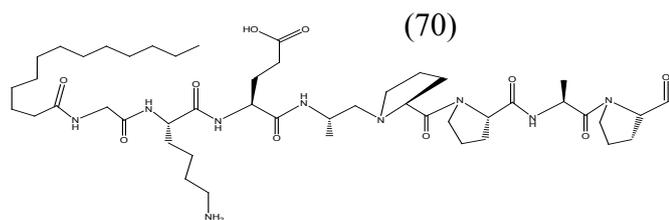
Os peptídeos também já foram descritos como potenciais inibidores da proteína quinase competitivos do substrato devido estes copiarem atividades naturais que influenciam especificamente a atividade quinase (EGAN et al., 2015) ou suas interações intracelulares com parceiros associados, podem ser uma abordagem promissora para a inibição seletiva de proteínas quinases (ROY et al., 2015).

O peptídeo L803-mts (70) é derivado do fator de choque térmico-1 (HSF-1) e é um inibidor seletivo da GSK3 β e já demonstrou efeito neuroprotetivo in vitro (PLOTKIN, 2003; GRIECO et al., 2017). Além desta atividade o composto promove a formação e o alongamento dos axônios nos neurônios do hipocampo, cujo comportamento depressivo reverso é observado em traumas cerebrais (KHAN et al., 2017).

Alguns fosfopeptídeos podem ser considerados inibidores de GSK3 β por atuarem como pseudosubstratos que se ligam ao local de ligação do substrato da enzima (LOGIE et al., 2017). Os resíduos Thr-Thr-pSer-phe-Ala-Glu-Ser-Cys que numeram os resíduos 7-14 de GSK3 β , atuam como um potente inibidor. O FRATide, uma sequência longa de peptídeo 39-mer, é outro exemplo de composto que inibe a fosforilação de GSK3 β (SHINDE et al., 2017).

Figura 3. Estrutura química dos inibidores de GSK3 β





CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Doença de Alzheimer, por ser uma neurodegeneração progressiva e multifatorial, infelizmente ainda não apresenta uma cura. O objetivo principal de toda farmacoterapia disponível é aumentar a qualidade de vida do paciente, combatendo os seus sintomas mais deletérios. A bioprospecção aliada com a química medicinal, vem demonstrando-se como uma ferramenta crucial na pesquisa de novas moléculas capazes de interagir com os mais diferentes alvos que apresentam relevância na fisiopatologia. Novas abordagens também surgem com o intuito de diminuir ao máximo os efeitos adversos, como é o caso das drogas multialvos. Por tanto, ressalta-se com esta revisão a importância de se pesquisar cada vez mais moléculas que possam aumentar a expectativa de vida do portador de DA, amenizando ou, se possível, abolindo os sintomas para que este paciente tenha uma vida mais digna e um melhor aproveitamento da mesma com seus familiares.

REFERÊNCIAS

- AFSHARI, A. R.; SADEGHNIA, H. R.; MOLLAZADEH, H. A Review on Potential Mechanisms of Terminalia chebula in Alzheimer's Disease. *Advances in Pharmacological Sciences*, v. 2016, 2016.
- ALONI, E.; SHAPIRA, M.; ELDAR-FINKELMAN, H.; BARNEA, A. GSK-3 β inhibition affects singing behavior and neurogenesis in adult songbirds. *Brain, Behavior and Evolution*, v. 85, n. 4, p. 233–244, 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26065821>>. Acesso em: 8 fev. 2018.
- ARFEEN, M.; BHAGAT, S.; PATEL, R.; PRASAD, S.; ROY, I.; CHAKRABORTI, A. K.; BHARATAM, P. V. Design, synthesis and biological evaluation of 5-benzylidene-2-iminothiazolidin-4-ones as selective GSK-3 β inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 121, p. 727–736, 4 out. 2016. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com.ez7.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S0223523416303920>>. Acesso em: 15 fev. 2018.
- ARFEEN, M.; BHARATAM, P. V. Design of Glycogen Synthase Kinase-3 Inhibitors: An Overview on Recent Advancements. *Curr. Pharm. Des.*, v. 19, n. 26, p. 4755–4775, 2013. Disponível em: <<http://www.ingentaconnect.com.ez7.periodicos.capes.gov.br/content/ben/cpd/2013/00000019/00000026/art00007>>. Acesso em: 15 fev. 2018.
- ARFEEN, M.; PATEL, R.; KHAN, T.; BHARATAM, P. V. Molecular dynamics simulation studies of GSK-3 β ATP competitive inhibitors: Understanding the factors contributing to selectivity. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, v. 33, n. 12, p. 2578–2593, 2 dez. 2015. Disponível em: <<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/07391102.2015.1063457>>. Acesso em: 8 fev. 2018.
- BAJAJ, S.; ASATI, V.; SINGH, J.; ROY, P. P. ratim. 1,3,4-Oxadiazoles: An emerging scaffold to target growth factors, enzymes and kinases as anticancer agents. *European journal of medicinal chemistry* Elsevier Masson, , 5 jun. 2015. . Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com.ez7.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S0223523415300143>>. Acesso em: 15 fev. 2018.
- BALAKRISHNAN, N.; RAJ, J. S.; KANDAKATLA, N. Discovery of Novel GSK-3 β Inhibitors Using Pharmacophore and Virtual Screening Studies. *Interdisciplinary Sciences: Computational Life Sciences*, v. 8, n. 3, p. 303–311, 23 set. 2016. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s12539-015-0100-4>>. Acesso em: 15 fev. 2018.
- BARRERA-OCAMPO, A.; LOPERA, F. Amyloid-beta immunotherapy: the hope for Alzheimer disease? *Colombia medica (Cali, Colombia)*, v. 47, n. 4, p. 203–212, 2016.
- CAMPS, P.; CUSACK, B.; MALLENDER, W. D.; EL ACHAB, R. E.; MORRAL, J.; MUÑOZ-TORRERO, D.; ROSENBERRY, T. L. Huprine X is a novel high-affinity inhibitor of acetylcholinesterase that is of interest for treatment of Alzheimer's disease. *Molecular pharmacology*, v. 57, n. 2, p. 409–417, 2000.
- CANTIZANI, J.; ORTIZ, J.; RAVIPATI, A. S.; RODRIGUEZ, L.; CAUTAIN, B.; ZHANG, L.; REDDY, N.; NATH, C. E.; VICENTE, F.; DE PEDRO, N.; KOYYALAMUD, S. R. Screening for Natural Inhibitors in Chinese Medicinal Plants against Glycogen Synthase Kinase 3 β (GSK-3 β). 6. Disponível em: <<http://pharmacologia.com/abstract.php?doi=pharmacologia.2014.205.214>>. Acesso em: 8 fev. 2018.
- CHIMIE, R. R. De; USING, K.-G.-I.; APPROACH, C. 3D-Qsar Study of Maleimide Analogues As Glycogen Synthase. *Revue Roumaine de Chimie*, v. 60, n. March, p. 183–188, 2015.
- CORMIER, K. W.; WOODGETT, J. R. Recent advances in

- understanding the cellular roles of GSK-3. *F1000Research*, v. 6, p. 167, 2017. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28299185>>. Acesso em: 8 fev. 2018.
- CROUCH, P. J.; BARNHAM, K. J. Therapeutic redistribution of metal ions to treat Alzheimer's disease. *Accounts of Chemical Research*, v. 45, n. 9, p. 1604–1611, 18 set. 2012. Disponível em: <<http://pubs.acs.org/doi/10.1021/ar300074t>>. Acesso em: 8 fev. 2018.
- CRUZ, A. P. de M.; LANDEIRA-FERNANDEZ, J. Modelos animais de ansiedade e o estudo experimental de drogas serotoninérgicas. *Métodos em Neurociência*, p. 192–217, 2012.
- DAI, X.; CHANG, P.; LI, X.; GAO, Z.; SUN, Y. The inhibitory effect of chitosan oligosaccharides on β -site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1 (BACE1) in HEK293 APPsw cells. *Neuroscience Letters*, v. 665, n. July 2017, p. 80–85, 2018.
- DANTAS, J. M. M.; PIMENTEL, V. C.; MACEDO, G.; ASSIS, C. F. Produção enzimática de oligossacarídeos quitosana com potencial antioxidante de. 2014.
- DAVID, B.; WOLFENDER, J.-L.; DIAS, D. A. The pharmaceutical industry and natural products: historical status and new trends. *Phytochemistry Reviews*, v. 14, n. 2, p. 299–315, 3 abr. 2015. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s11101-014-9367-z>>. Acesso em: 9 fev. 2018.
- DE PAULA, V. J.; GUIMARÃES, F. M.; DINIZ, B. S.; FORLENZA, O. V. Neurobiological pathways to Alzheimer's disease Amyloid-beta, TAU protein or both? *Dementia & Neuropsychologia*, v. 3, n. 3, p. 188–194, 2009.
- DOLEZAL, R.; MELIKOVA, M.; MESICEK, J.; KUCA, K. Rational discovery of GSK3-beta modulators aided by protein pocket prediction and high-throughput molecular docking. *Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)*, v. 9876 LNCS, p. 429–439, 28 set. 2016. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-45246-3_41>. Acesso em: 15 fev. 2018.
- DOS SANTOS PICANÇO, L. C.; OZELA, P. F.; DE FÁTIMA DE BRITO BRITO, M.; PINHEIRO, A. A.; PADILHA, E. C.; BRAGA, F. S.; DE PAULA DA SILVA, C. H. T.; DOS SANTOS, C. B. R.; ROSA, J. M. C.; DA SILVA HAGE-MELIM, L. I. Alzheimer's disease: A review from the pathophysiology to diagnosis, new perspectives for pharmacological treatment. *Current medicinal chemistry*, p. 1–19, 2016.
- EGAN, D. F.; CHUN, M. G. H.; VAMOS, M.; ZOU, H.; RONG, J.; MILLER, C. J.; LOU, H. J.; RAVEENDRA-PANICKAR, D.; YANG, C. C.; SHEFFLER, D. J.; TERIETE, P.; ASARA, J. M.; TURK, B. E.; COSFORD, N. D. P.; SHAW, R. J. Small Molecule Inhibition of the Autophagy Kinase ULK1 and Identification of ULK1 Substrates. *Molecular Cell*, v. 59, n. 2, p. 285–297, 16 jul. 2015. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com.ez7.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S1097276515003986>>. Acesso em: 15 fev. 2018.
- EI, X. W.; IANG, J. J.; ENG, Z. F.; HANG, P. Z. Anthraquinone-Benzisochromanquinone Dimers from the Roots of *Berchemia floribunda*. v. 56, n. 9, p. 1248–1252, 2008.
- EKETJÄLL, S.; JANSON, J.; KASPERSSON, K.; BOGSTEDT, A.; JEPPSSON, F.; FÄLTING, J.; HAEBERLEIN, S. B.; KUGLER, A. R.; ALEXANDER, R. C.; CEBERS, G. AZD3293: A Novel, Orally Active BACE1 Inhibitor with High Potency and Permeability and Markedly Slow Off-Rate Kinetics. *Journal of Alzheimer's Disease*, v. 50, n. 4, p. 1109–1123, 2016.
- ESMAEELIAN, B.; ABBOTT, C. A.; LE LEU, R. K.; BENKENDORFF, K. 6-Bromoisatin found in muricid mollusc extracts inhibits colon cancer cell proliferation and induces apoptosis, preventing early stage tumor formation in a colorectal cancer rodent model. *Marine Drugs*, v. 12, n. 1, p. 17–35, 24 dez. 2014. Disponível em: <<http://www.mdpi.com/1660-3397/12/1/17>>. Acesso em: 15 fev. 2018.
- FANG, J.; HUANG, D.; ZHAO, W.; GE, H.; LUO, H. Bin; XU, J. A new protocol for predicting novel GSK-3 β ATP competitive inhibitors. *Journal of Chemical Information and Modeling*, v. 51, n. 6, p. 1431–1438, 27 jun. 2011. Disponível em: <<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ci2001154>>. Acesso em: 15 fev. 2018.
- FORLENZA, O. V. Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer. *Revista de Psiquiatria Clínica*, v. 32, n. 3, p. 137–148, 2005.
- FROST, G. R.; LI, Y.; FROST, G. R. The role of astrocytes in amyloid production and Alzheimer's disease. p. 1–14, 2017.
- FU, G.; SIVAPRAKASAM, P.; DALE, O. R.; MANLY, S. P.; CUTLER, S. J.; DOERKSEN, R. J. Pharmacophore modeling, ensemble docking, virtual screening, and biological evaluation on glycogen synthase kinase-3 β . *Molecular Informatics*, v. 33, n. 9, p. 610–626, 1 set. 2014. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/minf.201400044>>. Acesso em: 15 fev. 2018.
- GOLPICH, M.; AMINI, E.; HEMMATI, F.; IBRAHIM, N. M.; RAHMANI, B.; MOHAMED, Z.; RAYMOND, A. A.; DARGAHI, L.; GHASEMI, R.; AHMADIANI, A. Glycogen synthase kinase-3 beta (GSK-3 β) signaling: Implications for Parkinson's disease. *Pharmacological Research Academic Press*, , 1 jul. 2015. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com.ez7.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S1043661815000493>>. Acesso em: 8 fev. 2018.

- GRIECO, S. F.; CHENG, Y.; EL-DAR-FINKELMAN, H.; JOPE, R. S.; BEUREL, E. Up-regulation of insulin-like growth factor 2 by ketamine requires glycogen synthase kinase-3 inhibition. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, v. 72, p. 49–54, 4 jan. 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com.ez7.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S0278584616301361#bb0150>>. Acesso em: 15 fev. 2018.
- HAYES, J. M.; SKAMNAKI, V. T.; ARCHONTIS, G.; LAMPRAKIS, C.; SARROU, J.; BISCHLER, N.; SKALTSOUNIS, A. L.; ZOGRAPHS, S. E.; OIKONOMAKOS, N. G. Kinetics, in silico docking, molecular dynamics, and MM-GBSA binding studies on prototype indirubins, KT5720, and staurosporine as phosphorylase kinase ATP-binding site inhibitors: The role of water molecules examined. *Proteins: Structure, Function and Bioinformatics*, v. 79, n. 3, p. 703–719, 1 mar. 2011. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/prot.22890>>. Acesso em: 15 fev. 2018.
- HENRIQUE, P.; BERTOLUCCI, F. Terapia Colinérgica na Doença de Alzheimer. *Medicina*, v. 8, n. 1, p. 11–14, 2000.
- HOOPER, C.; KILLICK, R.; LOVESTONE, S. The GSK3 hypothesis of Alzheimer's disease. *Journal of Neurochemistry*. Blackwell Publishing Ltd, 1 mar. 2008. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1471-4159.2007.05194.x>>. Acesso em: 8 fev. 2018.
- HUANG, H. J.; LEE, C. C.; CHEN, C. Y. C. In silico design of BACE1 inhibitor for Alzheimer's disease by traditional Chinese medicine. *BioMed Research International*, v. 2014, 2014.
- HUNG, S.-Y.; FU, W.-M. Drug candidates in clinical trials for Alzheimer's disease. *Journal of Biomedical Science*, v. 24, n. 1, p. 47, 2017. Disponível em: <<http://jbiomedsci.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12929-017-0355-7>>.
- ITURRIA-MEDINA, Y.; CARBONELL, F. M.; SOTERO, R. C.; CHOUINARD-DECORTE, F.; EVANS, A. C. Multifactorial causal model of brain (dis)organization and therapeutic intervention: Application to Alzheimer's disease. *NeuroImage*, v. 152, p. 60–77, 15 maio 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com.ez7.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S1053811917301684>>. Acesso em: 8 fev. 2018.
- Jl, H. F.; SHEN, L. Berberine: A potential multipotent natural product to combat Alzheimer's disease. *Molecules*, v. 16, n. 8, p. 6732–6740, 2011.
- JIA, H.; JIANG, Y.; RUAN, Y.; ZHANG, Y.; MA, X.; ZHANG, J. Tenuigenin treatment decreases secretion of the Alzheimer's disease amyloid β -protein in cultured cells. v. 367, p. 123–128, 2004.
- KAMAT, P. K.; KALANI, A.; RAI, S.; SWARNKAR, S.; TOTA, S.; NATH, C.; TYAGI, N. Mechanism of Oxidative Stress and Synapse Dysfunction in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease: Understanding the Therapeutics Strategies. *Molecular Neurobiology*. Springer US, 17 jan. 2016. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s12035-014-9053-6>>. Acesso em: 8 fev. 2018.
- KHAN, I.; TANTRAY, M. A.; ALAM, M. S.; HAMID, H. Natural and synthetic bioactive inhibitors of glycogen synthase kinase. *European Journal of Medicinal Chemistry*. Elsevier Masson, 5 jan. 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com.ez7.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S0223523416307942>>. Acesso em: 8 fev. 2018.
- KIM, C. K.; RISWANTO, R.; WON, T. H.; KIM, H.; ELYA, B.; SIM, C. J.; OH, D. C.; OH, K. B.; SHIN, J. Manzamine Alkaloids from an *Acanthostromylophora* sp. Sponge. *Journal of Natural Products*, v. 80, n. 5, p. 1575–1583, 26 maio 2017. Disponível em: <<http://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jnatprod.7b00121>>. Acesso em: 15 fev. 2018.
- KUMAR, A.; SINGH, A.; EKAVALI. A review on Alzheimer's disease pathophysiology and its management: An update. *Pharmacological Reports*. Elsevier, 1 abr. 2015. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com.ez7.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S1734114014002886>>. Acesso em: 15 fev. 2018.
- LAZZARETTI, C. DOENÇA DE ALZHEIMER E DIABETES MELLITUS TIPO 2: RELAÇÕES METABÓLICAS E NEURODEGENERATIVAS. *REVISTA PERSPECTIVA: CIÊNCIA E SAÚDE*, v. 2, 2017.
- LEOST, M.; SCHULTZ, C.; LINK, A.; WU, Y.-Z.; BIERNAT, J.; MANDELKOW, E.-M.; BIBB, J. A.; SNYDER, G. L.; GREENGARD, P.; ZAHAREVITZ, D. W.; GUSSIO, R.; SENDEROWICZ, A. M.; SAUSVILLE, E. A.; KUNICK, C.; MEIJER, L. Paullones are potent inhibitors of glycogen synthase kinase-3 β and cyclin-dependent kinase 5/p25. *European Journal of Biochemistry*, v. 267, n. 19, p. 5983–5994, 1 out. 2000. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1046/j.1432-1327.2000.01673.x>>. Acesso em: 15 fev. 2018.
- LI, L.; SHAO, X.; COLE, E. L.; OHNMACHT, S. A.; FERRARI, V.; HONG, Y. T.; WILLIAMSON, D. J.; FRYER, T. D.; QUESADA, C. A.; SHERMAN, P.; RISS, P. J.; SCOTT, P. J. H.; AIGBIRHIO, F. I. Synthesis and initial in vivo studies with [11C]SB-216763: The first radiolabeled brain penetrative inhibitor of GSK-3. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, v. 6, n. 5, p. 548–552, 14 maio 2015. Disponível em: <<http://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsmedchemlett.5b00044>>. Acesso em: 15 fev. 2018.
- LIANG, S. H.; CHEN, J. M.; NORMANDIN, M. D.; CHANG, J. S.; CHANG, G. C.; TAYLOR, C. K.; TRAPA, P.; PLUMMER, M. S.;

- KIMBERLY, S.; CONN, E. L.; LOPRESTI-MORROW, L.; LANYON, L. F.; COOK, J. M. Discovery of a highly selective glycogen synthase kinase-3 inhibitor (PF-04802367) that modulates tau phosphorylation in brain: Translation for PET neuroimaging. *v. 55, n. 33, p. 9601–9605, 2017.*
- LICHT-MURAVA, A.; PAZ, R.; VAKS, L.; AVRAHAMI, L.; PLOTKIN, B.; EISENSTEIN, M.; ELDAR-FINKELMAN, H. A unique type of GSK-3 inhibitor brings new opportunities to the clinic. *Science Signaling, v. 9, n. 454, p. ra110, 15 nov. 2016.* Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27902447>>. Acesso em: 8 fev. 2018.
- LIMA, D. A. Tratamento Farmacológico da Doença de Alzheimer. *Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto, UERJ, p. 78–87, 2008.*
- LIN, C. H.; HSIEH, Y. S.; WU, Y. R.; HSU, C. J.; CHEN, H. C.; HUANG, W. H.; CHANG, K. H.; HSIEH-LI, H. M.; SU, M. T.; SUN, Y. C.; LEE, G. C.; LEE-CHEN, G. J. Identifying GSK-3 β kinase inhibitors of Alzheimer's disease: Virtual screening, enzyme, and cell assays. *European Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 89, p. 11–19, 30 jun. 2016.* Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com.ez7.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S0928098716301129>>. Acesso em: 15 fev. 2018.
- LOGIE, L.; VAN AALTEN, L.; KNEBEL, A.; FORCE, T.; HASTIE, C. J.; MACLAUHLAN, H.; CAMPBELL, D. G.; GOURLAY, R.; PRESCOTT, A.; DAVIDSON, J.; FULLER, W.; SUTHERLAND, C. Rab-GTPase binding effector protein 2 (RABEP2) is a primed substrate for Glycogen Synthase kinase-3 (GSK3). *Scientific Reports, v. 7, n. 1, p. 17682, 15 dez. 2017.* Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/s41598-017-17087-6>>. Acesso em: 15 fev. 2018.
- LUO, G.; CHEN, L.; BURTON, C. R.; XIAO, H.; SIVAPRAKASAM, P.; KRAUSE, C. M.; CAO, Y.; LIU, N.; LIPPY, J.; CLARKE, W. J.; SNOW, K.; RAYBON, J.; ARORA, V.; POKROSS, M.; KISH, K.; LEWIS, H. A.; LANGLEY, D. R.; MACOR, J. E.; DUBOWCHIK, G. M. Discovery of Isonicotinamides as Highly Selective, Brain Penetrable, and Orally Active Glycogen Synthase Kinase-3 Inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry, v. 59, n. 3, p. 1041–1051, 11 fev. 2016.* Disponível em: <<http://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jmedchem.5b01550>>. Acesso em: 15 fev. 2018.
- MARTINEZ, A.; ALONSO, M.; CASTRO, A.; PÉREZ, C.; MORENO, F. J. First non-ATP competitive glycogen synthase kinase 3 β (GSK-3 β) inhibitors: Thiadiazolidinones (TDZD) as potential drugs for the treatment of Alzheimer's disease. *Journal of Medicinal Chemistry, v. 45, n. 6, p. 1292–1299, 2002.* Disponível em: <<https://pubs-acsc.org.ez7.periodicos.capes.gov.br/doi/abs/10.1021/jm011020u>>. Acesso em: 15 fev. 2018.
- MEIJER, L.; SKALTSOUNIS, A. L.; MAGIATIS, P.; POLYCHRONOPOULOS, P.; KNOCKAERT, M.; LEOST, M.; RYAN, X. P.; VONICA, C. A.; BRIVANLOU, A.; DAJANI, R.; CROVACE, C.; TARRICONE, C.; MUSACCHIO, A.; ROE, S. M.; PEARL, L.; GREENGARD, P. GSK-3-Selective Inhibitors Derived from Tyrian Purple Indirubins. *Chemistry and Biology, v. 10, n. 12, p. 1255–1266, 1 dez. 2003.* Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com.ez7.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S1074552103002552>>. Acesso em: 15 fev. 2018.
- MEIJER, L.; THUNNISSEN, A. M. W. H.; WHITE, A. W.; GARNIER, M.; NIKOLIC, M.; TSAI, L. H.; WALTER, J.; CLEVERLEY, K. E.; SALINAS, P. C.; WU, Y. Z.; BIERNAT, J.; MANDELKOW, E. M.; KIM, S. H.; PETTIT, G. R. Inhibition of cyclin-dependent kinases, GSK-3 β and CK1 by hymenialdisine, a marine sponge constituent. *Chemistry and Biology, v. 7, n. 1, p. 51–63, 1 jan. 2000.* Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com.ez7.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S107455210000636>>. Acesso em: 15 fev. 2018.
- MENDIOLA-PRECOMA, J.; BERUMEN, L. C.; PADILLA, K.; GARCIA-ALCOCER, G. Therapies for Prevention and Treatment of Alzheimer's Disease. *BioMed Research International, v. 2016, n. 2, 2016.*
- MEZEIOVA, E.; KORABECNY, J.; SEPSOVA, V.; HRABINOVA, M.; JOST, P.; MUCKOVA, L.; KUCERA, T.; DOLEZAL, R.; MISIK, J.; SPILOVSKA, K.; PHAM, N. L.; POKRIEJKOVA, L.; ROH, J.; JUN, D.; SOUKUP, O.; KAPING, D.; KUCA, K. Development of 2-methoxyhuprine as novel lead for Alzheimer's disease therapy. *Molecules, v. 22, n. 8, p. 1–19, 2017.*
- NEUMANN, U.; RUEEGER, H.; MACHAUER, R.; VEENSTRA, S. J.; LUEOEND, R. M.; TINTELNOT-BLOMLEY, M.; LAUE, G.; BELTZ, K.; VOGG, B.; SCHMID, P.; FRIEAUFF, W.; SHIMSHEK, D. R.; STAUFENBIEL, M.; JACOBSON, L. H. A novel BACE inhibitor NB-360 shows a superior pharmacological profile and robust reduction of amyloid- β and neuroinflammation in APP transgenic mice. *Molecular Neurodegeneration, v. 10, n. 1, p. 1–15, 2015.*
- NISHA, C. M.; KUMAR, A.; VIMAL, A.; BAI, B. M.; PAL, D.; KUMAR, A. Docking and ADMET prediction of few GSK-3 inhibitors divulges 6-bromoindirubin-3-oxime as a potential inhibitor. *Journal of Molecular Graphics and Modelling, v. 65, p. 100–107, 1 abr. 2016.* Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com.ez7.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S1093326316300249>>. Acesso em: 15 fev. 2018.
- PALOMO, V.; MARTINEZ, A. Glycogen synthase kinase 3 (GSK-3) inhibitors: a patent update (2014-2015) Expert Opinion on Therapeutic Patents Taylor & Francis, 3 jun. 2017. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13543776.2017.1259412>>. Acesso em: 15 fev. 2018.

- PALOMO, V.; PEREZ, D. I.; ROCA, C.; ANDERSON, C.; RODRÍGUEZ-MUELA, N.; PEREZ, C.; MORALES-GARCIA, J. A.; REYES, J. A.; CAMPILLO, N. E.; PEREZ-CASTILLO, A. M.; RUBIN, L. L.; TIMCHENKO, L.; GIL, C.; MARTINEZ, A. Subtly Modulating Glycogen Synthase Kinase 3 β : Allosteric Inhibitor Development and Their Potential for the Treatment of Chronic Diseases. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 60, n. 12, p. 4983–5001, 22 jun. 2017. Disponível em: <<http://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jmedchem.7b00395>>. Acesso em: 8 fev. 2018.
- PANDEY, M. K.; DEGRADO, T. R. Glycogen synthase kinase-3 (GSK-3)-targeted therapy and imagingTheranosticsIvyspring International Publisher, , 2016a. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26941849>>. Acesso em: 8 fev. 2018.
- PANDEY, M. K.; DEGRADO, T. R. Glycogen synthase kinase-3 (GSK-3)-targeted therapy and imagingTheranosticsIvyspring International Publisher, , 2016b. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26941849>>. Acesso em: 15 fev. 2018.
- PAQUET, C.; DUMURGIER, J.; HUGON, J. Pro-apoptotic kinase levels in cerebrospinal fluid as potential future biomarkers in Alzheimer's diseaseFrontiers in NeurologyFrontiers, , 4 ago. 2015. Disponível em: <<http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fneur.2015.00168/abstract>>. Acesso em: 8 fev. 2018.
- PINTO, R. S.; NETO, E. M. R.; BRUNA, K.; TORRES, N.; MÉRCIA, L. Doença de Alzheimer : Abordagem farmacoterapêutica. p. 16–25, 2015.
- PLOTKIN, B. Insulin Mimetic Action of Synthetic Phosphorylated Peptide Inhibitors of Glycogen Synthase Kinase-3. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, v. 305, n. 3, p. 974–980, 1 jun. 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12626660>>. Acesso em: 15 fev. 2018.
- QI, C.; BAO, J.; WANG, J.; ZHU, H.; XUE, Y.; WANG, X.; LI, H.; SUN, W.; GAO, W.; LAI, Y.; CHEN, J.-G.; ZHANG, Y. Asperterpenes A and B, two unprecedented meroterpenoids from *Aspergillus terreus* with BACE1 inhibitory activities. *Chem. Sci.*, v. 7, n. 10, p. 6563–6572, 2016.
- RAJESH, B.; PRASANTH, V. V.; VALI, R. K. In silico Based Ligand Design and Docking Studies of GSK-3 β Inhibitors. *ChemBio Informatics Journal*, v. 10, p. 1–12, 2010. Disponível em: <<http://joi.jlc.jst.go.jp/JST.JSTAGE/cbij/10.1?from=CrossRef>>. Acesso em: 8 fev. 2018.
- ROGERS, S. L.; DOODY, R. S.; MOHS, R. C.; FRIEDHOFF, L. T. Donepezil Improves Cognition and Global Function in Alzheimer Disease. *Arch Intern Med*, v. 158, p. 1021–1031, 2014.
- ROY, S. M.; GRUM-TOKARS, V. L.; SCHAVOCKY, J. P.; SAEED, F.; STANISZEWSKI, A.; TEICH, A. F.; ARANCIO, O.; BACHSTETTER, A. D.; WEBSTER, S. J.; VAN ELDIK, L. J.; MINASOV, G.; ANDERSON, W. F.; PELLETIER, J. C.; WATTERSON, D. M. Targeting Human Central Nervous System Protein Kinases: An Isoform Selective p38 α MAPK Inhibitor That Attenuates Disease Progression in Alzheimer's Disease Mouse Models. *ACS Chemical Neuroscience*, v. 6, n. 4, p. 666–680, 15 abr. 2015. Disponível em: <<http://pubs.acs.org/doi/10.1021/acschemneuro.5b00002>>. Acesso em: 15 fev. 2018.
- RUOCCO, N.; COSTANTINI, S.; PALUMBO, F.; COSTANTINI, M. Marine sponges and bacteria as challenging sources of enzyme inhibitors for pharmacological applicationsMarine DrugsMultidisciplinary Digital Publishing Institute, , 12 jun. 2017. Disponível em: <<http://www.mdpi.com/1660-3397/15/6/173>>. Acesso em: 15 fev. 2018.
- RYVES, W. J.; HARWOOD, A. J. Lithium inhibits glycogen synthase kinase-3 by competition for magnesium. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, v. 280, n. 3, p. 720–725, 26 jan. 2001. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com.ez7.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S0006291X0094169X>>. Acesso em: 8 fev. 2018.
- SEONG, S. H.; ALI, M. Y.; KIM, H. R.; JUNG, H. A.; CHOI, J. S. BACE1 inhibitory activity and molecular docking analysis of meroterpenoids from *Sargassum serratifolium*. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, v. 25, n. 15, p. 3964–3970, 1 ago. 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0968089617303231>>. Acesso em: 14 fev. 2018.
- SERENIKI, A.; VITAL, M. A. B. F. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul*, v. 30, n. 1 suppl, p. 0–0, 2008.
- SHIN, K. Y.; KIM, K. Y.; SUH, Y. H. DehydroevodiamineHCl enhances cognitive function in memoryimpaired rat models. *Korean Journal of Physiology and Pharmacology*, v. 21, n. 1, p. 55–64, 2017.
- SHINDE, M. Y.; SIDOLI, S.; KULEJ, K.; MALLORY, M. J.; RADENS, C. M.; REICHERTER, A. L.; MYERS, R. L.; BARASH, Y.; LYNCH, K. W.; GARCIA, B. A.; KLEIN, P. S. Phosphoproteomics reveals that glycogen synthase kinase-3 phosphorylates multiple splicing factors and is associated with alternative splicing. *Journal of Biological Chemistry*, v. 292, n. 44, p. 18240–18255, 3 nov. 2017. Disponível em:

- <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28916722>>. Acesso em: 15 fev. 2018.
- SIVAPRAKASAM, P.; HAN, X.; CIVIELLO, R. L.; JACUTIN-PORTE, S.; KISH, K.; POKROSS, M.; LEWIS, H. A.; AHMED, N.; SZAPIEL, N.; NEWITT, J. A.; BALDWIN, E. T.; XIAO, H.; KRAUSE, C. M.; PARK, H.; NOPHSKER, M.; LIPPY, J. S.; BURTON, C. R.; LANGLEY, D. R.; MACOR, J. E.; DUBOWCHIK, G. M. Discovery of new acylaminopyridines as GSK-3 inhibitors by a structure guided in-depth exploration of chemical space around a pyrrolopyridinone core. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, v. 25, n. 9, p. 1856–1863, 1 maio 2015. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com.ez7.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S0960894X15002528>>. Acesso em: 15 fev. 2018.
- SMITH, D. G.; BUFFET, M.; FENWICK, A. E.; HAIGH, D.; IFE, R. J.; SAUNDERS, M.; SLINGSBY, B. P.; STACEY, R.; WARD, R. W. 3-Anilino-4-arylmaleimides: potent and selective inhibitors of glycogen synthase kinase-3 (GSK-3). *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 11, n. 5, p. 635–639, 15 set. 2001. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com.ez7.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S0960894X03006462>>. Acesso em: 15 fev. 2018.
- TALESA, V. N. Acetylcholinesterase in Alzheimer's disease. *Mechanisms of Ageing and Development*, v. 122, n. 16, p. 1961–1969, 2001.
- THOMPSON, C. C.; KRUGER, R. H.; THOMPSON, F. L. Unlocking Marine Biotechnology in the Developing World *Trends in Biotechnology* Elsevier Current Trends, , 1 dez. 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com.ez7.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S016777991730224X>>. Acesso em: 9 fev. 2018.
- XU, Y.; JIANG, Y.; GAI, W.; YU, B. Protective role of tenuigenin on sepsis-induced acute kidney injury in mice. *Experimental and Therapeutic Medicine*, p. 5051–5056, 2017.
- YADAV, M. R.; BARMAD, M. A.; CHIKHALE, R. V.; MURUMKAR, P. R. Computational modelling of kinase inhibitors as anti-alzheimer agents. In: *Neuromethods*. [s.l.] Humana Press, New York, NY, 2018. 132p. 347–417.
- YAN, R. Stepping closer to treating Alzheimer's disease patients with BACE1 inhibitor drugs. p. 1–11, 2016.
- YANG, G.; WANG, Y.; TIAN, J.; LIU, J.-P. Huperzine A for Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *PLoS ONE*, v. 8, n. 9, p. e74916, 2013.
- YOO, K. Y.; PARK, S. Y. Terpenoids as potential anti-alzheimer's disease therapeutics. *Molecules*, v. 17, n. 3, p. 3524–3538, 2012.
- YOUN, K.; PARK, J. H.; LEE, J.; JEONG, W. S.; HO, C. T.; JUN, M. The identification of biochanin a as a potent and selective β -site app-cleaving enzyme 1 (Bace1) inhibitor. *Nutrients*, v. 8, n. 10, p. 1–8, 2016.
- YOUN, K.; YU, Y.; LEE, J.; JEONG, W.-S.; HO, C.-T.; JUN, M. Polymethoxyflavones: Novel β -Secretase (BACE1) Inhibitors from Citrus Peels. *Nutrients*, v. 9, n. 9, p. 973, 2017.
- ZEINYEH, W.; ESVAN, Y. J.; NAUTON, L.; LOAËC, N.; MEIJER, L.; THÉRY, V.; ANIZON, F.; GIRAUD, F.; MOREAU, P. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters Synthesis and preliminary in vitro kinase inhibition evaluation of new diversely substituted pyrido [3 , 4- g] quinazoline derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 26, n. 17, p. 4327–4329, 1 set. 2016. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com.ez7.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S0960894X16307454>>. Acesso em: 15 fev. 2018.
- ZHANG, N.; ZHONG, R.; YAN, H.; JIANG, Y. Structural Features Underlying Selective Inhibition of GSK3 β by Dibromocantharelline: Implications for Rational Drug Design. *Chemical Biology and Drug Design*, v. 77, n. 3, p. 199–205, 1 mar. 2011. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1747-0285.2010.01069.x>>. Acesso em: 15 fev. 2018.
- ZHANG, X. G.; KOU, F.; MA, G. Di; TANG, P.; YANG, Z. D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a novel Acetylcholinesterase Inhibitor, DMNG-3. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, v. 76, n. 2, p. 117–124, 2016.
- ZHOU, B.; ZHANG, B.; LI, X.; LIU, X.; LI, H.; LI, D.; CUI, Z. New 2-Aryl-9-methyl- β - carbolinium salts as Potential Acetylcholinesterase Inhibitor agents: Synthesis , Bioactivity and Structure – Activity Relationship. *Scientific Reports*, n. September 2017, p. 1–18, 2018a.
- ZHOU, D.; ZHOU, W.; SONG, J. K.; FENG, Z. Y.; YANG, R. Y.; WU, S.; WANG, L.; LIU, A. L.; DU, G. H. DL0410, a novel dual cholinesterase inhibitor, protects mouse brains against A β -induced neuronal damage via the Akt/JNK signaling pathway. *Acta Pharmacologica Sinica*, v. 37, n. 11, p. 1401–1412, 2016.
- ZHOU, Y.; SHI, J.; CHU, D.; HU, W.; GUAN, Z.; GONG, C.-X.; IQBAL, K.; LIU, F. Relevance of Phosphorylation and Truncation of Tau to the Etiopathogenesis of Alzheimer's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, v. 10, p. 27, 6 fev. 2018b. Disponível em: <<http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnagi.2018.00027/full>>. Acesso em: 8 fev. 2018..

Submissão: 25/10/2019

Aprovado para publicação: 20/11/2019

QUESTÕES

1) As vias neurais pertencentes ao sistema colinérgico e suas conexões são preferencialmente atingidas na DA. As alterações cerebrais características da DA são as placas senis (ou neuríticas) e os emaranhados neurofibrilares. Em relação a formação destas placas, estas são resultantes:

- (A) a partir do colapso do citoesqueleto neuronal, decorrente da hiperfosforilação da proteína tau.
- (B) Da hiperativação colinérgica periférica
- (C) do metabolismo anormal da proteína precursora do amilóide (APP)
- (D) da remoção do b-amilóide dos tecidos cerebrais
- (E) imunização ativa com peptídeo b-amilóide

2) A doença de Alzheimer requer do profissional de saúde conhecimentos específicos, a fim de assegurar uma assistência de qualidade. O profissional deve saber que essa doença neurológica:

- (A) é caracterizada por perdas graduais da função cognitiva e por distúrbios comportamentais e afetivos.
- (B) é degenerativa, reversível e progressiva, com distúrbios comportamentais.
- (C) tem início rápido e progressivo, ocasionando perda da memória e, paradoxalmente, facilidade de pensamento abstrato.
- (D) estimula a capacidade em formular conceitos e de pensar de forma abstrata, porém, com a presença de comportamentos impulsivos.
- (E) provoca declínio desigual e acentuado na função mental associada a um incidente vascular, e é também chamada de Demência Vascular.

3) A doença de Alzheimer é um distúrbio progressivo, afetando principalmente

- (A) a transmissão neuromuscular, a coordenação motora e a capacidade intelectual.
- (B) a capacidade intelectual e emocional e a coordenação dos movimentos coreiformes involuntários.
- (C) os centros cerebrais responsáveis pelo controle e regulação dos movimentos e bradicinesia.
- (D) a memória, a cognição e a capacidade de autocuidado.
- (E) a bainha de mielina, a capacidade intelectual e a transmissão neuromuscular.

4) O tratamento de pacientes através da administração de inibidores de colinesterases (IChE) vem demonstrando um ganho global na função cognitiva e, mais especificamente, uma melhora significativa na atenção de pacientes com a Doença de Alzheimer. Entre estes medicamentos pode-se

citar a:

- (A) Memantina e selegilina
- (B) Ginkgoflavonas e estatinas
- (C) rivastigmina e 2-metoxihuprina
- (D) donepezila e fenitoína
- (E) acetilcolina e butilcolina

5) A polifarmácia está cada vez mais presente nos países desenvolvidos, onde estima-se que 20% a 40% dos idosos utilizem múltiplos agentes associados e no mínimo 90% das pessoas neste grupo recebem pelo menos um agente, sendo estimada uma média de quatro por indivíduo. No Brasil, cujo número de medicamentos disponíveis no mercado aumentou em 500% nos últimos anos, apresentando cerca de 17.000 nomes genéricos/ comerciais o consumo de múltiplos medicamentos ocorre em distintas cidades. Esse fenômeno comportamental está associada a:

- (A) risco de causar toxicidade cumulativa de fármacos
- (B) menor possibilidade de erros de medicação
- (C) aumento da adesão ao tratamento
- (D) diminuição da morbimortalidade.
- (E) Diminuição de interação farmacológica

6) A respeito da doença de Alzheimer, assinale a afirmativa correta.

- (A) No início da doença, problemas motores e de marcha são comuns.
- (B) Na Doença de Alzheimer, alterações de humor não são comuns.
- (C) As tarefas cotidianas e familiares não costumam ser prejudicadas.
- (D) Não têm ocorrido avanços significativos no diagnóstico precoce da Doença de Alzheimer.
- (E) Exercícios de lógica, jogos mentais e exercícios físicos podem contribuir para o tratamento.

7) Sobre o Alzheimer, Doença que vem se tornando comum na população, decorrente ao envelhecimento populacional, é correto afirmar que:

- (A) é uma doença do cérebro que provoca tremores e dificuldades para caminhar, se movimentar e se coordenar.
- (B) é uma doença psiquiátrica endógena, que se caracteriza pela perda do contato com a realidade. A pessoa ouve vozes que ninguém mais escuta e imagina estar sendo vítima de um complô diabólico.
- (C) tem início insidioso, perda de memória e declínio cognitivo progressivo. A pessoa apresenta dificuldade para lembrar-se de fatos recentes e para aprender coisas novas, e lembra-se de coisas que ocorreram em um passado mais distante.
- (D) é o estreitamento dos bronquíolos (pequenos canais de ar dos pulmões) que dificulta a passagem do ar provocando

contrações ou broncoespasmos. As crises comprometem a respiração, tornando-a difícil.

(E) é uma doença psiquiátrica, que se caracteriza pela perda do contato com a realidade e fala desconexa.

8) A pessoa portadora de doença de Alzheimer apresenta muitas dificuldades para viver uma vida normal devido às muitas alterações que ocorrem em seu cérebro. Isso afeta também a dinâmica familiar. O profissional de enfermagem tem papel importante na educação em saúde da pessoa com a doença e sua família, tanto no esclarecimento como no preparo de cuidadores familiares. As indicações abaixo dizem respeito a aspectos que devem ser abordados pelo profissional de saúde no processo de tratamento do paciente. Assinale a alternativa correta.

(A) Cuidar para não deixar transparecer que se trata de uma doença grave, para não gerar muita ansiedade nos familiares, uma vez que os sintomas mais incapacitantes para o doente poderão surgir somente em torno de quinze anos após o início da doença.

(B) A higiene e o vestuário não serão afetados, considerando que a progressão dos sintomas é lenta; assim o paciente poderá continuar realizando atividades rotineiras.

(C) O reconhecimento dos membros da família não é afetado pela evolução da doença, porque o doente continua com a memória remota e recente.

(D) O ambiente de uma pessoa portadora de Alzheimer deverá ser modificado; objetos e mobiliários que obstruam sua passagem deverão ser retirados para evitar acidentes.

(E) Em estágio avançado, a pessoa possui memória remota e recente, mas fica debilitado fisicamente, sendo necessário auxílio em todos os aspectos do dia-a-dia.

9) O tratamento da DA envolve estratégias farmacológicas e intervenções psicossociais para o paciente e seus familiares. O tratamento farmacológico da DA pode ser definido em quatro níveis sendo (1) terapêutica específica (2) abordagem profilática, (3) tratamento sintomático, que visa restaurar, ainda que parcial ou provisoriamente, as capacidades cognitivas, as habilidades funcionais. Terapeuticamente falando qual seria o quarto nível do tratamento com fármacos?

(A) terapêutica complementar

(B) terapêutica intensiva

(C) terapêutica hormonal

(D) terapêutica agonista parcial

(E) terapêutica laboratorial

10) No campo do tratamento farmacológico, inúmeras substâncias psicoativas têm sido propostas para preservar ou restabelecer a cognição, o comportamento e as habilidades

funcionais do paciente com demência. Em relação a Doença de Alzheimer a principal classe farmacológica hoje licenciada utilizada para o tratamento são os inibidores das colinesterases (I-ChE). O uso destes fármacos baseia-se no:

(A) efeito neuroprotetor deste fármacos, modificando a patogênese e, assim, o risco de DA.

(B) no pressuposto déficit colinérgico que ocorre na doença, e visa o aumento da disponibilidade sináptica de acetilcolina, através da inibição das suas principais enzimas catalíticas, a acetil e a butirilcolinesterase.

(C) efeito de promoção e aumento do suprimento sanguíneo cerebral por vasodilatação e redução da viscosidade do sangue, além de reduzir a densidade de radicais livres de oxigênio nos tecidos nervosos

(D) processo de inibição da fibrilogênese e a remoção das formas solúveis do b-amilóide, prevenindo assim a sua deposição em tecidos cerebrais e os eventos subsequentes da cascata do amilóide.

(E) bloqueio da ação de enzimas proteolíticas envolvidas na clivagem amiloidogênica da proteína precursora do amilóide (APP), reduzindo assim a formação do b-amilóide.

11) Entre as abordagens terapêuticas para o tratamento da Doença de Alzheimer destacam-se inúmeros medicamentos já comercializados atualmente. Dentre estes pode-se citar:

(A) antimicrobianos e antitérmicos

(B) Antiinflamatórios não-hormonais (AINH) e Estatinas

(C) Antioxidantes e neuroléticos

(D) Antiinflamatórios hormonais e antiparasitários

(E) Antivirais e vasodilatadores

12) Muitos medicamentos comumente usados por idosos são potencialmente interativos. Apesar do difícil estabelecimento de relação causal, é possível prever algumas interações medicamentosas (IM). Deste modo, é fundamental que os profissionais de saúde conheçam esses medicamentos potencialmente interativos, no intuito de prevenir eventos adversos decorrentes da combinação terapêutica. Nas opções abaixo estão fármacos cujo uso concomitante podem causar IM, exceto:

(A) A amiodarona e a digoxina que podem causar, respectivamente cardiotoxicidade e intoxicação digitalica.

(B) A terapia combinada dos AINE e diuréticos tiazídicos, bem como dos IECA e AINE podem causar alteração da função renal, desequilíbrio eletrolítico.

(C) Antiinflamatórios não esteroidais e Beta-bloqueadores cujo efeito principal é a Redução do efeito hipotensor

(D) Diuréticos tiazídicos e losartana com aumento da pressão arterial

(E) Captopril e Diurético poupador de potássio (espironolactona) com a consequente Hipercalemia e

alterações no ECG

13) Novos modelos para o estudo de doenças neurodegenerativas são necessários para a caracterização dos mecanismos moleculares e comportamentais envolvidos na progressão de patologias como a Doença de Alzheimer (DA). O zebrafish, através do desenvolvimento recente de diferentes linhagens transgênicas, vem emergindo nesse contexto, para o estudo das alterações celulares e moleculares que mimetizam as causas de doenças. Caracteriza-se como uma vantagem de utilização deste modelo experimental, exceto:

- (A) são modelos de pequeno porte e de fácil manutenção
- (B) criação é econômica, mesmo com a baixa taxa reprodutiva do peixe
- (C) Possuem genoma sequenciado e de alta homologia com os mamíferos.
- (D) considerável similaridade do Sistema Nervoso Central do peixe com os humanos
- (E) devido a transparência é possível a visualização de danos aos órgãos internos de embriões

14) Inúmeras pesquisas revelam a correlação de emaranhados neurofibrilares com a Doença Alzheimer. Estas estruturas devem-se ao acúmulo intraneuronal de proteína Tau, responsável pela estabilização dos microtúbulos no interior dos axônios. O acúmulo desta proteína ocorre devido:

- (A) a hiperfosforilação ocasionada pela ação da enzima Glicogênio Sintase Quinase 3β (GSK3 β)
- (B) a clivagem da proteína precursora amiloide (APP)
- (C) a hidrólise da acetilcolina (ACh) na fenda sináptica
- (D) a inibidores de Glicogênio Sintase Kinase 3 β
- (E) a clivagem da enzima β - secretase

15) As características básicas da DA foram descritas, no início do século passado, por Alois Alzheimer (1864-1915). Pouco mais de um século depois a doença é basicamente dividida em 3 fases: inicial, intermediária e final. Entre outras características da fase final pode-se citar, exceto:

- (A) perda de peso, mesmo com dieta adequada
- (B) irritabilidade extrema
- (C) funções cerebrais deterioradas
- (D) dificuldade de memorizar
- (E) total dependência

16) A docagem molecular é um método para prever corretamente a conformação e orientação de um ligante de acordo com o sítio ativo do alvo, calcular sua energia de interação e classificar os ligantes de acordo com sua afinidade com o alvo macromolecular. Para utilização do método é necessário a estrutura tridimensional do alvo macromolecular

escolhido. Baseado nas hipóteses fisiopatológicas da Doença de Alzheimer, qual o alvo biológico ideal para a pesquisa de desenvolvimento de fármacos a serem utilizados na farmacoterapia desta doença:

- (A) estruturas da enzima acetilcolinesterase
- (B) estruturas neurofibrilares
- (C) receptores gabaérgicos
- (D) glicoproteína alfa-ácida
- (E) telômeros

17) A Química Medicinal moderna vem experimentando sucessivos desafios e mudanças de concepção ao longo do seu desenvolvimento. Nos últimos anos, a Química Medicinal vem buscando novas alternativas e ferramentas capazes de trazer maior agilidade, segurança e direcionamento mais eficiente no planejamento e prospecção de candidatos a fármacos. Entre estas alternativas destacam-se moléculas capazes de atuar em dois alvos-biológicos relacionados a mesma patologia. Estes compostos são chamados de:

- (A) fármacos duplos
- (B) análogos compostos
- (C) fármacos similares duplos
- (D) fármacos multi-alvos
- (E) análogos de atividade múltipla

18) Além das hipóteses amiloide, dopaminérgica e da Proteína Tau existem outros eventos bioquímicos relacionados à Doença de Alzheimer. Um desses eventos é o estresse oxidativo que é o desequilíbrio entre a formação e a eliminação de espécies reativas de oxigênio (Reactive oxygen species – ROS). Entre as principais ROS pode-se citar:

- (A) ânion superóxido e o peróxido de hidrogênio
- (B) oxigênio singleto e o monóxido de oxigênio
- (C) carbonila e éster metílico
- (D) Ânion singleto e carbonila
- (E) compostos fenólicos e carboxila

19) A enzima AChE, cuja estrutura foi descrita pela primeira vez em 1991 por J. Sussman, é uma glicoproteína classificada como serina hidrolase. Encontrada predominantemente no SNC sua inibição é uma das estratégias mais bem-sucedidas no reforço da transmissão colinérgica. A estratégia para desenvolvimento de fármacos anti-DA consiste em inibir os sítios catalítico e/ou sítio periférico envolvidos com a hidrólise da AChE e com o processo de formação de fibrilas do peptídeo β -amiloide, respectivamente, de modo que os fármacos atualmente utilizados na farmacoterapia da patologia atualmente são divididos em:

- (A) estimulantes, agonistas e ativos
- (B) reversíveis, quase irreversíveis e irreversíveis.
- (C) antagonistas, inibidores e reversíveis

- (D) irreversíveis, agonistas e promotores de atividade
- (E) pouco reversíveis, reversíveis e antagonistas

20) O glutamato é o aminoácido livre mais abundante do sistema nervoso central (SNC), em sua maioria apresentando funções metabólicas idênticas às exercidas em outros tecidos, preponderantemente biossíntese de proteínas. Considera-se também sua participação no desenvolvimento neural, na plasticidade sináptica, no aprendizado, na memória, na dor neuropática, na ansiedade e na depressão. Sendo, portanto, considerado alvo biológico, de modo que, compostos que atuam sobre receptores glutamatérgicos tem importante utilização no tratamento de doenças neurodegenerativas. Entre estes fármacos podemos citar:

- (A) Rivastigmina e tacrina
- (B) Galantamina e Proteases
- (C) Chalconas e esteróides
- (D) Guanina e ácido quinolínico
- (E) Serotonina e Galantamina

Gabarito estará disponível na próxima edição da revista.